UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1948-1949 — N° 118

LA FIÈVRE BOUTONNEUSE
A LA TESTE-DE-BUCH

SON DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 29 Juillet 1949

PAR

JEAN PRAT

Élève de l'École principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales
Diplômé de l'Institut Colonial
Diplômé de Médecine Aéronautique

Né à La Teste-de-Buch (Gironde), le 19 Octobre 1924.

Examinateurs de la Thèse

DUPÉRIÉ, Professeur ..... *Président.*
VILLEMIN, Professeur .....
SIGALAS, Professeur ..... *Juges.*
VERGER, Agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE RENÉ SAMIE
21, 23, rue Teulère

1949

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538105_0096

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1948-1949 — N° 118

LA FIÈVRE BOUTONNEUSE
A LA TESTE-DE-BUCH

SON DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 29 Juillet 1949

PAR

JEAN PRAT

Élève de l'École principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales
Diplômé de l'Institut Colonial
Diplômé de Médecine Aéronautique

Né à La Teste-de-Buch (Gironde), le 19 Octobre 1924.

Examinateurs de la Thèse

DUPÉRIÉ, Professeur.....	*Président.*
VILLEMIN, Professeur	*Juges.*
SIGALAS, Professeur	
VERGER, Agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE RENÉ SAMIE
21, 23, rue Teulère

1949

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen ..... M. PORTMANN.
Assesseur ..... M. CHELLE.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, H. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, LABAT, CHARRIER.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	DUPÉRIÉ.
id.	CREYX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
Clinique chirurgicale et gynécologique	MASSE.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	VILLEMIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.
Hygiène et clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD.
Médecine légale et du travail	DERVILLÉE.
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL.
Chimie	CHELLE.
Matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Physiologie	FABRE.
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN.

	MM.
Zoologie et parasitologie	SIGALAS.
Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOUBAT.
Clinique des maladies infectieuses	DAMADE.
Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT.
Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques	BONNIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA.
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET.
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU.
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Botanique et Cryptogamie	GIRARD.

Professeurs sans chaire :

M. PERRENS (Maladies mentales), DUFOUR (Anatomie). - MESNARD (Pharmacie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Anatomie	N.
Histologie	N.
Physiologie	N.
Médecine générale	BROUSTET.
id.	SARIC.
id.	DUBARRY.
id	J.-F. TRAISSAC.
id.	BERGOUIGNAN.
id.	N.
Pédiatrie et puériculture	VERGER.
Chirurgie générale	N.
id.	MAGENDIE.
id.	POUYANNE.
id	LAUMONIER.
id.	CHAVANNAZ.

	MM.
Obstétrique	N.
id.	MAHON.
Ophtalmologie	BESSIÈRE.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Histologie	MAYER.
Chimie biologique	TAYEAU.
Physique médicale	N.
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	N.
Histoire naturelle médicale et parasitologie	N.
Méd. légale et méd. du travail	L'ÉPÉE.
Électroradiologie	LACHAPÈLE.
Odonto-stomatologie	MARONNEAUD.

Maître de Conférences, Physique pharmaceutique ..... BLANQUET.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	MAGENDIE.
Accouchements	N.
Puériculture	VERGER.
Urologie	N.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.
Ophtalmologie	N.
Anatomie	RIGAUD.

	MM.
Chimie minérale	GOLSE.
Pharmacie galénique	MESNARD.
Bactériologie	MOUREAU.
Physiologie	Mlle ROUGIER.
Chimie biologique	NEUZIL.
Parasitologie, biologie appliquée	PAUTRIZEL.
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA MÈRE, A MON PÈRE

Nous leur devons tout. Ce modeste travail, que nous leur dédions, est un bien faible témoignage de la reconnaissance et de l'affection que nous leur portons et que des mots ne sauraient exprimer.

A CELLE QUE J'AIME

A MA GRAND-MÈRE

A TOUS LES MIENS

A MES CAMARADES DE PROMOTION GUIGNARD, CABANTOUS, JEANJEAN, MOUYADE, TOMATIS

A MES CAMARADES DE L'ÉQUIPE DE RUGBY DE L'ÉCOLE DE SANTÉ NAVALE

A MES AMIS

A Monsieur le Médecin Général GALIACY

Directeur de l'École principale du Service de Santé de la Marine
Commandeur de la Légion d'honneur
Croix de guerre
Médaille de la Résistance

A Monsieur le Médecin en Chef de 1re classe SIMON

Sous-Directeur de l'École principale du Service de Santé de la Marine
Médecin des Hôpitaux de la Marine
Officier de la Légion d'honneur
Officier d'Académie
Médaille d'Argent de l'Éducation Physique

A NOS PROFESSEURS
DE L'ÉCOLE DE SANTÉ NAVALE

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ
ET DES HOPITAUX

A Monsieur le Docteur PAUTRIZEL

Chargé des fonctions d'Agrégé

Qui nous guida dans l'élaboration de notre thèse. Son précieux enseignement, sa bienveillance, sa sympathie ne nous firent jamais défaut. Nous tenons à l'assurer de notre amicale et respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé VERGER

Médecin des Hôpitaux

A Monsieur le Professeur SIGALAS

Professeur de Zoologie et Parasitologie
Directeur honoraire de la Station biologique d'Arcachon
Chevalier de la Légion d'honneur
Croix de guerre
Officier de l'Instruction publique

A Monsieur le Professeur VILLEMIN

Professeur d'Anatomie
Chevalier de la Légion d'honneur
Croix de guerre
Officier de l'Instruction publique
Officier de Sainte Anne de Russie

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUPÉRIÉ

Professeur de Clinique Médicale
Doyen honoraire de la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Bordeaux
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'honneur
Chevalier de l'Ordre de la Santé
Officier de l'Instruction Publique

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a fait le grand honneur d'en accepter la présidence.

Nous le prions de trouver ici l'expression de notre admiration respectueuse et de notre vive gratitude.

INTRODUCTION

Etant originaire de La Teste-de-Buch, où nous avons toujours vécu, et en raison de notre état d'étudiant en médecine qui nous permit d'entretenir avec les médecins de cette ville d'amicales et profitables relations, nous avons été amené à connaître le foyer de fièvre boutonneuse méditerranéenne qui existe à La Teste-de-Buch.

Sur le point de terminer nos études médicales, M. le Professeur DUPÉRIÉ a bien voulu nous faire l'honneur de nous confier l'étude épidémiologique de cette curieuse endémie. Notre cœur de Testerin nous a poussé à l'accepter avec joie.

Nous tenons à remercier ici les médecins de La Teste-de-Buch : le Docteur LACASSIE, qui fut le premier à observer et à décrire, en 1935, la fièvre boutonneuse à La Teste ; le Docteur HAMART et le Docteur PLANTEY, pour l'aide bienveillante et précieuse qu'ils nous ont apportée dans notre documentation. Leurs renseignements et leur expérience sont la base même de ce travail.

Nous tenons enfin à exprimer toute notre respectueuse et vive gratitude au Docteur BRISOU, médecin principal de la Marine, qui a bien voulu nous accueillir dans son laboratoire, nous initier aux techniques du diagnostic biologique des rickettsioses et effectuer, pour notre travail, un certain nombre de recherches.

Nous diviserons ainsi cette étude :

Après un rappel clinique, nous montrerons que la fièvre boutonneuse, si banale dans la région méditerranéenne, a diffusé en France, et plus particulièrement à La Teste.

Nous verrons ensuite quels sont les principaux agents vecteurs de la maladie, en insistant surtout sur la tique du chien, et nous déterminerons les réservoirs de virus.

Enfin, après un rappel des méthodes de diagnostic biologique, nous verrons leur application dans le cas étudié, et nous terminerons sur la prophylaxie de cette maladie.

RAPPEL CLINIQUE

Définition. — La fièvre boutonneuse méditerranéenne est une maladie infectieuse aiguë due à la *Rickettsia conori*, caractérisée par une température élevée et l'apparition d'une éruption généralisée. Elle est endémique dans le foyer méditerranéen. Elle est transmissible à l'homme par une tique, *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1804), la lésion d'inoculation est marquée par une tache noire.

Symptomatologie. — L'incubation moyenne est de cinq à six jours. On cite un cas expérimental où elle a pu se prolonger jusqu'à vingt-neuf jours (Claude et Coste, *M. H.*, 1931).

Le début est parfois brusque, marqué par des frissons et une élévation assez rapide de la température. C'est à peine si dans la journée précédente le malade ressentit quelques malaises et douleurs mal définis. Dans d'autres cas, l'élévation thermique se fait en un à deux jours, avec signes de fatigue générale. On note alors de la céphalée parfois gravative, des douleurs musculaires, des arthralgies sans réaction des articulations. Pas d'adynamie ni troubles nerveux, mais insomnie habituelle. Fréquemment, on note une rougeur de la gorge qui est sensible. De même, on a signalé de l'infection conjonctivale. La langue est humide, saburrale, l'inappétence et la constipation sont de règle. De rares vomissements alimentaires ou bilieux.

Un examen attentif du malade peut permettre de déceler en un point quelconque du corps la lésion d'inoculation très particulière, marquée par une petite croûte noirâtre succédant à une vésicule initiale, entourée d'une zone érythémateuse, de dimensions variables, à laquelle Pieri

a donné le nom de « tache noire » et constituant une véritable escarre. Elle peut s'accompagner d'une lymphangite et de réaction ganglionnaire locale.

Du 2e au 4e jour, l'éruption, généralement bien marquée, apparaît sur le tronc, puis les membres, envahit par poussées successives tout le corps, y compris la face, la paume des mains et la plante des pieds. Les éléments qui la caractérisent sont des papules arrondies ou ovalaires, parfois légèrement surélevées. Leur bord est bien délimité et des intervalles de peau saine les séparent. Leur coloration est rose ou rouge au début, parfois lie de vin. Elles prennent quelquefois un caractère hémorragique en certaines zones des téguments. Elles sont entourées d'un halo jaunâtre. Cette éruption, non prurigineuse, se maintient en moyenne une dizaine de jours ; on l'a vue persister 18 et 22 jours.

Chez certains sujets existe un énanthème fugace indiqué par l'infection conjonctivale, la rougeur du pharynx ou un piqueté, des taches arrondies sur la muqueuse de la voûte palatine et du voile du palais. La fièvre, élevée, oscillant autour de 40°, n'a que de faibles rémissions matinales. Parfois, il lui arrive de céder un peu lors de la généralisation de l'éruption.

Le nombre de pulsations peut atteindre 120 par minute.

Le ventre est souple ; le foie et la rate peuvent être augmentés de volume ; il est rare de constater du subictère. Le volume des urines est diminué, elles sont parfois albumineuses.

Le système nerveux est peu touché. Pas de tuphos ; parfois le malade peut paraître abattu, présenter du subdélire. Parfois tremblement de la langue, des lèvres et des extrémités.

La disparition de l'éruption s'annonce par une modification de la teinte de ses éléments qui, parfois, montrent une légère desquamation furfuracée (Olmer). Parfois persistent plus longtemps quelques taches purpuriques. Dans la majorité des cas, l'exanthème s'efface entièrement et il est exceptionnel de lui voir prendre ultérieurement un aspect cuivré ou noirâtre.

Vers la fin du deuxième septénaire, la défervescence s'installe. La fièvre cède, soit rapidement, soit plus souvent en lysis. La crise urinaire survient, marquée par une polyurie abondante. L'escarre éliminée laisse à sa place une lésion superficielle, légèrement indurée, circonscrite d'un halo rougeâtre.

Cette phase critique peut être marquée d'accidents graves, tels que le collapsus ou la mort subite survenant ordinairement chez des malades porteurs de lésions cardiaques ou rénales antérieures, aggravées par l'évolution de la maladie.

La durée totale de la fièvre boutonneuse est, en moyenne, d'une vingtaine de jours.

COMPLICATIONS. — Parfois, on observe quelques signes méningés : raideur de la nuque, signe de Kernig et Brudzinsky, trismus. On a signalé un cas d'hémiplégie (GIUDICELLI), un d'encéphalite (OGIER et COSSA).

Quelques formes méningées, ataxo-adynamiques et même optiques.

L'appareil cardio-vasculaire est souvent le siège de troubles passagers ou durables : tachyarythmie avec extrasystoles de la période d'état ou de la défervescence, bruit de galop transitoire. Dans les formes graves, on peut observer de la myocardite. On a vu quelquefois des phlébites (OLMER, 1936).

L'appareil respiratoire est le siège de congestion.

Au niveau de l'appareil urinaire, on a signalé de l'hémoglobinurie, avec souvent de l'albuminurie.

AUBARET relate des cas de conjonctivite, d'ulcérations de la paupière et de névrites optiques infectieuses. Les formes graves de la maladie se voient surtout chez les personnes âgées.

Chez l'enfant, elles sont en général bénignes, l'éruption peut ne pas se rencontrer.

PRONOSTIC. — Il est généralement bénin. La fièvre boutonneuse n'admet un pronostic réservé que chez les sujets

atteints de lésions organiques antérieures, qui peuvent par leur complication entraîner la mort.

TRAITEMENT. — Le traitement spécifique de la fièvre boutonneuse n'existe pas ; il est uniquement symptomatique. CAMINOPETROS (*P. E.*, 1935), a utilisé le sérum de cheval immunisé qui aurait pour effet d'abréger la maladie.

Récemment, on a employé l'acide para-amino-benzoïque à la dose de 5 à 6 grammes par jour. Dans la région de La Teste, en particulier, son emploi s'est soldé chaque fois par un échec.

Il sera intéressant, dans un proche avenir, d'employer les deux nouveaux antibiotiques : l'auréomycine et surtout la chloromycétine, que WRIGHT a utilisés le premier chez l'homme (WRIGHT, MURRAY SANDERS, LOGAN, HILL, *J. A. M. A.*, 138, 408, 9 oct. 1948).

L'action de la chloromycétine est remarquable expérimentalement sur les rickettsies. Des œufs embryonnés infectés de rickettsies meurent dans la proportion de 100 %. L'injection de 1 mgr. de chloromycétine réduit la mortalité de 63 %.

On traita ensuite des sujets atteints de typhus exanthématique : le traitement débuta entre le cinquième et le huitième jour de la maladie. Trois des malades avaient une fièvre élevée, un pouls rapide, un rash, un autre délirait. Tout disparut en cinq jours.

On l'emploie par voie buccale. On donne une dose initiale de 1 gr., puis 0,2 gr. toutes les quatre heures, il faut en effet maintenir une certaine concentration sanguine. On ne note aucun effet toxique.

RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE DE LA FIÈVRE BOUTONNEUSE EN FRANCE

La fièvre boutonneuse méditerranéenne, curiosité médicale à l'intérieur du territoire, est une maladie très répandue et par conséquent banale sur le littoral méditerranéen. Aussi, les publications s'en font-elles rares. Mais au point de vue épidémiologique, seul le foyer initial, point d'où a diffusé le virus pour se répandre un peu n'importe où, est intéressant. Par contre, les cas de l'intérieur sont plus rares, et plus faciles à recenser.

Dans sa thèse (1938), CAMPAN divise l'évolution épidémiologique en trois périodes :

1. PÉRIODE D'ÉCLOSION (1916-1917). — Décrite pour la première fois à Tunis, en 1910, par CONOR et BRUCH, la fièvre boutonneuse apparut en France à Sorgues (Vaucluse) et Aubagne (près de Marseille). En même temps, elle était décrite en Italie et en Roumanie, donc en des points distants les uns des autres. A ce moment-là, cas rares et sporadiques.

2. PÉRIODE D'INSTALLATION. — Les cas se répètent et prennent une allure épidémique. En 1917, apparaissent de nombreux cas à Cannes, puis à Nice en 1919. La fièvre boutonneuse est alors signalée en 1921 à Bollène, en 1922 à Marseille, en 1923 à Fréjus, Saint-Cyr-sur-Mer, en 1925 à Pertuis, Agde, en 1926 à Jonquières, Carpentras, Banau de Venise, en 1927 à La Ciotat, Châteauneuf-du-Pape, en 1928 à Avignon, Martigues, Soliès, La Crau... A ce moment-là, elle envahit à peu près tout le littoral méditerranéen.

3. Période de dispersion. — C'est celle qui nous intéresse : c'est la période actuelle qui voit la maladie à La Teste de Buch et ailleurs.

La fièvre boutonneuse dans la région méditerranéenne.

Il est intéressant de constater que dans cette région, la fièvre boutonneuse n'existe pas dispersée, mais au contraire groupée en de nombreux petits foyers endémiques bien nets et connus pour la plupart depuis longtemps. Huit départements sont atteints : Var, Alpes-Maritimes, Bouches-du-Rhône, Vaucluse, Gard, Hérault, Drôme, Pyrénées-Orientales. Les foyers extrêmes sont Nice à l'Est, Béziers à l'Ouest et Aurel au Nord.

Ces foyers ne sont guère haut situés, mais par contre, ils prédominent sur le bord de la mer et des étangs ; ceux situés à l'intérieur sont échelonnés en général le long des cours d'eau. Quant à la propagation de ces foyers, elle se fait sans loi, les cas étant isolés et parsemés.

La fièvre boutonneuse hors de la région méditerranéenne.

En 1919, le professeur Castaigne écrivait, à propos des affections méditerranéennes : « Si ces maladies sont plus particulièrement méditerranéennes, elles peuvent se rencontrer partout, soit à l'état isolé sur un malade venant de ces régions et voyageant pour son plaisir ou ses affaires, soit à l'état d'épidémies ayant envahi des contrées éloignées de leur point d'origine ».

A l'heure actuelle, on connaît, hors du littoral méditerranéen, des cas de fièvre boutonneuse assez nombreux.

A Bourges : il s'agit d'un malade rentrant d'Avignon où il a contracté la fièvre boutonneuse ; il ne s'agit donc pas d'un cas autochtone.

A Paris : il en existe 5 cas ayant fait l'objet de publications :

1° Cas du Professeur LEMIERRE : il s'agit d'un sujet italien arrivant de Milan ;

2° Deux cas de GRENET : ce sont des enfants pour lesquels on a porté le diagnostic de « érythème infectieux », sans affirmer celui de fièvre boutonneuse. Aucun de ces malades n'avaient été en contact avec des chiens ;

3° Cas de BOUDIN : sujet rentrant d'Avignon où il a été en contact avec des chiens porteurs de tiques ;

4° Le cas LIÈVRE : le sujet est déjà malade sur la Côte d'Azur avant son retour à Paris.

Donc, aussi bien à Bourges qu'à Paris, il n'existe pas de foyer de fièvre boutonneuse.

LA FIÈVRE BOUTONNEUSE A LYON.

De 1933 à 1936, il en a été relevé quatre cas, qui ont fait l'objet d'une étude de RICHÉ :

Trois cas de MM. CHALIER, PLAUCHU et BADINAUD :

a) Mme B..., arrive de Marseille, mais n'a pas eu de contact avec les chiens ;

b) M. S..., a contracté sûrement la fièvre boutonneuse sur place. A noter qu'il possède un chien ;

c) M. S... a également contracté la maladie sur place ; il ne possède pas de chien.

Un cas de MM. P. BIROT, PLANCHU et DAUVERGNE : c'est celui d'un matelassier qui n'a jamais quitté Lyon. Il ne possède pas de chien. Peut-être la laine que manipule le sujet et qui vient du Midi a-t-elle servi de véhicule aux tiques.

LA FIÈVRE BOUTONNEUSE A TOULOUSE.

Elle y apparaît en 1935.

Trois cas du Docteur DEUMIÉ : attribués aux tiques d'un chien qui n'a jamais quitté Toulouse. A noter les voyages des malades à Perpignan, d'où les tiques sont peut-être venues.

Cas du Docteur Pujol : il s'agit d'un cas autochtone limite qui peut permettre d'émettre une hypothèse quant à la pénétration du virus. Ce malade possédait en effet un chien qui avait eu des rapports intimes avec des chiens de nomades, qui avaient fort bien pu séjourner sur le littoral méditerranéen quelque temps auparavant. Ces chiens ayant fort bien pu transmettre à l'autre des tiques virulentes.

Cas de l'Hôtel-Dieu : autochtone, le malade n'ayant jamais quitté la ville.

On en conclut donc que le virus boutonneux existe à Toulouse.

La fièvre boutonneuse a La Teste-de-Buch.

C'est en 1935 que, pour la première fois, furent signalés trois cas de fièvre boutonneuse méditerranéenne par le Docteur Lacassie. Nous donnerons les trois observations, car c'est à partir de ce moment que s'est développé un important foyer de fièvre boutonneuse à La Teste.

Observation I

Dans l'après-midi du 12 juin 1935, Mme S... a remarqué une éruption discrète sur les membres inférieurs et la paroi abdominale antérieure. Vers 19 heures, terrassée par une forte élévation de température, elle nous fait demander de nous rendre près d'elle.

Mme S... est âgée de 55 ans. N'exerce aucune profession, n'a pas quitté son domicile depuis plusieurs années et n'a jamais été malade. A peine a-t-elle fait appel à nos conseils pour des incidents pathologiques sans importance.

Le 31 mai, entre 8 et 9 heures, elle cueillait des légumes dans son jardin. En traversant une plate-bande encombrée d'herbes incultes, elle sentit au mollet droit une douleur très violente qui la força à interrompre son travail. A l'examen, elle ne vit rien qu'un point rouge qui semblait avoir été produit par la piqûre d'un moustique. Au bout de quelques minutes, elle put reprendre et achever le travail commencé.

Le lendemain, 1er juin, son attention fut attirée par des douleurs cuisantes, irradiant de la région blessée. Elle vit que la lésion était plus rouge, plus large, plus saillante que la veille, et qu'elle était centrée par une phlyctène grisâtre. Les 2 et 3 juin, les douleurs continuent avec les mêmes caractères d'intensité faible, mais suffisantes pour rappeler à la malade qu'elle avait subi un traumatisme.

Le 4 juin, la phlyctène se rompt, donnant à la lésion l'aspect que nous décrirons tout à l'heure.

Pendant cette période, l'activité de la malade ne fut nullement troublée. Toutes ses fonctions étaient normales. Les paroxysmes douloureux du mollet semblaient devenir moins fréquents et moins fréquents dans la journée du 4. C'est le 5 juin qu'avec la disparition à peu près totale des douleurs locales apparurent des symptômes nouveaux. La nuit : insomnie. Le jour : anorexie, lassitude forçant la malade à interrompre fréquemment ses occupations ménagères pour s'allonger, douleurs des grosses articulations, de la colonne vertébrale, des masses musculaires de la cuisse ; sensation de meurtrissure généralisée.

La malade n'a pas pris sa température, mais se rappelle avoir eu de petits frissons ; elle se croyait atteinte de « rhumatismes », absorbait des produits analgésiques et procédait à des onctions calmantes sur les régions douloureuses. Cet état dura, sans aggravation notable, du 5 au 12 juin, date à laquelle nous examinons la malade.

Les signes cutanés frappent par leur importance : on peut ainsi les grouper :

1° Une éruption généralisée formée de taches de 5 à 7 mm. de diamètre environ : ovalaires sur les membres, circulaires sur le tronc. Sans aucune tendance à la confluence, elles sont partout et sans exception séparées par de la peau saine. Elles sont plus denses sur les membres inférieurs que sur le thorax, plus rares au niveau de la paume des mains, de la plante des pieds, de la continuité des membres supérieurs, du cou, du visage et du cuir chevelu. Elles ne sont le siège d'aucun prurit et leur couleur est rouge vif. A la traction, à la vitro-pression, elles sont difficilement effaçables ;

2° La lésion d'inoculation siégeant à mi-hauteur de la face postérieure du mollet droit, est essentiellement constituée par une zone périphérique rouge foncé encerclant une escarre noire, le tout d'un diamètre de 15 mm. environ.

L'inspection montre :

a) *Au niveau de la zone rouge* : qu'elle est d'une largeur uniforme de 10 à 12 mm. ; que son bord périphérique est nettement délimité d'avec la peau saine ; que son bord interne est tangent à une fine collerette épidermique blanchâtre qui limite vers la périphérie l'escarre centrale.

b) *Au niveau de la zone centrale* : une escarre circulaire de 3 à 4 mm. de diamètre, sèche, d'un noir de charbon, cupuliforme, légèrement surélevée par son bord externe constitué par l'étroite dentelure de la collerette blanchâtre. Par sa portion la plus interne, l'escarre adhère fortement à la profondeur.

c) *Entre ces deux zones* : il est facile d'introduire une pointe d'épingle qui décrit aisément un chemin circulaire autour de l'escarre. C'est là un sillon d'élimination limité en dehors par le bord interne de la zone rouge, en dedans par la portion adhérente de l'escarre. Le plancher du sillon est formé par le tissu cellulaire sous-cutané et le toit par la collerette épidermique déjà décrite.

La palpation montre que ces lésions visibles reposent sur des tissus infiltrés ayant le volume d'une extrémité pulpaire de pouce

d'adulte, de consistance ferme, mobilisable sur les plans profonds, surtout dans le sens horizontal. Une pression un peu forte fait disparaître une sensation de tension que la malade dit ressentir spontanément à ce niveau. Dans l'ensemble, la lésion fait sur la peau une saillie nette, dont le sommet abrasé est occupé par l'escarre.

3° A mi-hauteur de la face interne de la cuisse droite, une tache singulière, presque circulaire, du diamètre d'une pièce de 2 francs environ, formée de trois zones lui donnant l'aspect en cocarde : une interne, ayant la dimension d'une lentille, d'un beau rouge vermillon ; une moyenne, violacée, ecchymotique, large de 25 mm. environ ; une externe, large de 1 mm., très finement déchiquetée, du même rouge que la partie interne.

Cette tache est indolore, ne s'efface pas à la pression et suivra la même destinée que l'ensemble de l'éruption, disparaîtra avec elle, dans les mêmes délais, sans laisser ni ecchymoses ni macules.

La recherche des signes généraux montre une température à 40°2, un pouls à 120, régulier et bien frappé. La malade n'est nullement abattue, elle nous accueille avec sa bonne grâce habituelle et répond à nos questions avec précision et promptitude. Son état ne ressemble donc pas au tuphos des classiques.

Au point de vue fonctionnel, on note de la courbature généralisée, de la céphalée frontale, des arthralgies et des myalgies.

Les signes physiques sont nuls : l'appareil pleuro-pulmonaire et le cœur sont normaux. La tension artérielle est à 13-8, alors qu'elle était à l'état normal de 17-9. Le ventre est souple, le foie et la rate non augmentés de volume. La langue est saburrale et humide, le pharynx normal, les conjonctives injectées, surtout la droite. Il n'y a ni diarrhée, ni constipation. Les aines sont libres de toute adénite, le système nerveux normal. Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine.

Le 13 juin, nous voyons la malade à la fin de la matinée. Il y a eu une nouvelle poussée éruptive. Des éléments nouveaux sont venus occuper des plages de peau antérieurement saines, mais restent toujours nettement séparés. L'ensemble de l'éruption présente un aspect polymorphe : maculeuse ici, elle est papuleuse ailleurs. Les symptômes fonctionnels restent les mêmes ; la température baisse nettement. Ces symptômes s'atténuent de jour en jour. Le 18 juin, la température pour la première fois redevient normale, et

le reste définitivement à partir du 19. L'éruption ne disparaît pas pour cela : c'est seulement le 23 qu'il est impossible de déceler une tache. Pendant toute cette évolution, on n'a noté ni troubles sensitifs ni desquamation, ni pigmentation post-éruptive au niveau des éléments caractéristiques de la maladie.

Les phénomènes généraux furent plus durables et survécurent notablement à l'éruption. C'est sans entrain que la malade reprenait peu à peu ses occupations, se plaignant d'asthénie, d'anorexie, de paresse intellectuelle.

L'escarre d'inoculation fut le plus long à disparaître de tous les symptômes de la maladie. La zone congestive s'effaça graduellement pour ne laisser subsister que l'escarre qui se détacha spontanément le 18 juillet, découvrant une ulcération dont la cicatrisation était totale six jours après.

Si, dans le cas de M. LEMIERRE, elle tomba au bout d'une huitaine de jours, dans le nôtre elle fut le dernier témoin de la maladie. En somme, l'évolution avait duré du 31 mai, jour de l'inoculation, au 24 juillet, date à laquelle la tache noire n'était plus visible. Pendant tout ce temps, il n'y a eu aucune localisation viscérale.

Signalons pour terminer que la malade possédait un chien infesté de tiques et qu'elle procédait chaque jour à la toilette de l'animal.

OBSERVATION II

Le jeune Hubert C... est âgé de 4 ans et n'a jamais été malade. Le 23 juillet 1935, sa mère vint nous prier de l'examiner, car elle a remarqué que depuis quelques jours il est sans appétit et sans entrain à ses jeux. L'examen montre une éruption de taches ayant les mêmes caractères topographiques et physiques que dans l'observation I. La gorge est rouge, les conjonctives normales, l'auscultation pulmonaire ne décèle aucun bruit pathologique. Le foie est nettement débordant, la rate n'est ni percutable ni palpable. On est frappé par les cris poussés par l'enfant lors de chacun des mouvements qu'il est contraint de faire pendant l'examen et qui traduisent un état algique. La température est à 39°6, le pouls à 128.

Le lendemain, l'éruption est plus marquée et papuleuse par places. Elle le restera jusqu'au 27 juillet, pour reprendre la forme de taches qu'elle conservera jusqu'à disparition.

Le 1er août, les symptômes généraux ont disparu. L'enfant en partie abandonné à lui-même se lève et reprend ses jeux. C'est le 3 août seulement que l'éruption est intégralement effacée. Mais l'asthénie, l'anorexie et l'insomnie persistèrent encore pendant une vingtaine de jours.

L'interrogatoire de la mère nous a appris que le 15 juillet, elle avait retiré une tique qui s'était implantée sur l'une des régions mastoïdiennes de l'enfant : nous n'y avons décelé aucune lésion et notamment pas de tache noire de PIERI et BRUGEAS.

OBSERVATION III

Le père du jeune C... vient nous prier, le 3 août 1935, d'examiner son fils « qui a la rougeole ». C'est un bel enfant de 22 mois, turbulent, qui s'amuse tout le long du jour sur un massif de gazon et n'est en contact avec aucun animal domestique.

La mère nous raconte que le 27 juillet, en procédant à la toilette de son fils, elle a remarqué, un peu au-dessus du mamelon gauche, une lésion qu'elle nous montre. Il s'agit d'une tache de couleur cuivrée, d'un diamètre de 12 mm. environ, reposant sur une base non infiltrée, avec au centre une croûtelle punctiforme de couleur jaunâtre. L'ensemble n'évoque que de loin la tache noire de PIERI et BRUGEAS.

Jusqu'au 1er août, l'enfant plus grognon, anorexique, fébricitant et insomnique. Les parents remarquèrent l'éruption dans la journée du 1er août, mais ne commencèrent à s'inquiéter que lorsque la température s'éleva brutalement à 39°6 dans la matinée du 3 août.

Quand nous voyons l'enfant, l'éruption est déjà généralisée et polymorphe. Elle a les mêmes caractères que dans les observations précédentes. Le 6 août, la température est redevenue normale, mais il persiste un bon nombre de taches rouges caractéristiques. L'enfant ne s'alimente guère et ne s'amuse pas. C'est le 11 août seulement que peut être placée l'entrée en convalescence. Le retour définitif à l'état de santé n'a eu lieu que vers le 20 août.

Ces trois observations, absolument typiques, sont les trois premières qui attirent l'attention sur cette petite ville de 7.000 habitants, située au nord du Bassin d'Arcachon, et

coincée en quelque sorte entre l'Océan Atlantique à l'ouest, le Bassin au nord et la forêt des Landes au sud et à l'est. Ceci correspond, d'une part, aux constatations de CAMPAN sur la localisation littorale de la fièvre boutonneuse sur la Méditerranée, et d'autre part, s'accorde avec la présence d'innombrables tiques dans la forêt et l'existence dans cette dernière de réservoirs de virus possibles autres que le chien.

Ces trois cas de 1935 sont bien les premiers, semble-t-il. Pour le confirmer, nous avons interrogé deux médecins autrefois installés à La Teste, et actuellement retirés de la pratique médicale : ils ont été unanimes à nous déclarer qu'ils n'avaient jamais rien vu d'analogue, et que, bien que n'ayant jamais vu personnellement de fièvre boutonneuse, maladie essentiellement méditerranéenne à ce moment, il leur était impossible, sur des cas douteux présents à leur mémoire, de faire un diagnostic rétrospectif.

Après 1935, le foyer prit de l'extension puisque, par la suite, le Docteur LACASSIE, qui fut le premier à découvrir la maladie à La Teste, en eut en moyenne, jusqu'à ce jour, une dizaine de cas par an, et cela comme nous le verrons tout à l'heure, à la saison chaude. Evidemment, le nombre de cas était variable tous les ans, mais, sauf en 1937, il y en eut chaque été. Nous nous sommes renseignés auprès des autres médecins de La Teste. Le Docteur HAMART en vit depuis 1938, une trentaine de cas, quant au Docteur PLANTEY il soigna en clientèle une douzaine de malades. Le chiffre exact ne peut être fourni, du total des cas : la banalité de l'affection, au bout d'un certain temps, fit que les médecins ne relevèrent plus les cas. Mais on peut en estimer le total à 150 au moins.

Nous signalerons enfin, pour terminer ces statistiques, deux cas survenus récemment dans des localités voisines de La Teste : au Moulleau, le Docteur BONIS en signalait l'an dernier, et à Cazaux, le médecin commandant FRANCK, de la base-école d'aviation, en observait un autre. Ces deux localités, distantes de 6 et 13 kilomètres, doivent être englobées dans le foyer d'endémie boutonneuse dont le centre est La Teste-de-Buch.

ÉTIOLOGIE DE LA FIÈVRE BOUTONNEUSE MÉDITERRANÉENNE

Trois facteurs essentiels, dans l'étiologie de la fièvre boutonneuse : l'agent pathogène, l'agent vecteur et le réservoir de virus. On admet généralement que le vecteur est une tique du chien et le réservoir le chien lui-même. Le chien doit être considéré comme le réservoir principal de virus, mais il n'est certainement pas le seul. D'autre part, toutes les conditions climatiques, géographiques ou saisonnières qui favorisent le développement de la tique et son contact avec l'homme favorisent également la fièvre boutonneuse.

I. — Agent pathogène.

L'agent pathogène de la fièvre boutonneuse méditerranéenne est la *Rickettsia conori*, ainsi nommée par Brumpt en souvenir des travaux de Conor qui fut le premier à décrire, en 1910, en Tunisie, la maladie.

L'aspect classique de ces Rickettsies est bacilliforme. Elles sont immobiles ; on les observe groupées, soit en diplocoques, soit en amas. Les pôles se colorent électivement.

Giroud et Panthier en signalent cinq aspects possibles :

— *Elément bacilliforme* : grain ovoïde de 1/2 μ de long fixant le May-Grunwald-Giemsa ; zone centrale pourpre, avec membrane limitante, et tout autour une zone floue bleue. Cet élément est polychromatophile, immobile, non ultra-filtrable.

— *Corps granuleux* : gros éléments formés par des amas de rickettsies agglutinées, trouvés dans des tissus d'animaux se défendant contre une infection expérimentale. Polychromatophilie.

— *Corps homogènes* : inclusions de 1 à 2 μ, colorées en rose pâle par le May-Grunwald-Giemsa.

— *Enclaves roses.*

— *Eléments punctiformes.*

On les colore par le Giemsa à chaud après fixation à l'alcool méthylique et lavage à l'acétone.

Culture :

1° Sur membrane chorio-allantoïdienne de l'œuf ;

2° Sur l'œuf incubé depuis sept jours. L'embryon meurt au bout de sept jours ;

3° Sur culture de tissus :

— Vaginale de cobaye ;

— Embryon de souris ;

— Poumon de lapin ou de souris (GIROUD) après inondation par voie trachéale ;

— Péritoine de cobaye, par injection de broyats d'organes, tels le cerveau, la rate...

Conservation : elle se fait dans le vide et à — 40°, ce qui conserve la vitalité au moins un an.

Le genre *Rickettsia* est caractérisé au point de vue chimique par des antigènes communs et des antigènes spécifiques. Un animal qui, spontanément ou expérimentalement, est envahi par les « rickettsies » va élaborer des anticorps contre toutes les substances antigéniques. Certains anticorps communs pourront réagir avec les différentes rickettsies. Alors que les anticorps correspondant aux antigènes spécifiques ne produisent de manifestations immunologiques que quand ils sont en présence des antigènes spécifiques.

Ceci explique les agglutinations de groupe que nous retrouverons lors du diagnostic biologique.

II. — Vecteur du virus boutonneux.

Avant d'étudier le rôle en général et en particulier à La Teste-de-Buch du *Rhipicephalus sanguineus*, nous donnerons un rappel anatomique et biologique sur l'adulte et sa larve.

Classification. — Le *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1804), appartient à l'embranchement des « Arthropodes », classe des Arachnides, ordre des « Acariens ». Il fait partie de la famille des « Ixodidœ » et de la sous-famille des « Rhipicephalinœ ».

Morphologie. — 1° Le mâle : mesure environ 3 mm. 35 de long et 1 mm. de large. Il possède un corps ovoïde, sur lequel on trouve un écusson brun rougeâtre laissant sur les côtés des bandes plus claires. La surface du corps est inégalement poreuse. Les yeux sont situés au niveau du bord postérieur des bandes. Sur la face ventrale, s'insèrent quatre paires de pattes. Au niveau de l'insertion des quatrièmes paires, se trouvent les stigmates respiratoires. Quant à l'orifice génital, il est situé entre les pattes.

2° La femelle est bien plus grande : 11 mm. sur 7. Le corps est elliptique, l'écusson dorsal, plus long que large, est très petit. Les yeux sont sur le milieu du corps, à moitié longueur. Le tégument est presque glabre. Le rostre, situé sur la partie antérieure (*capitulum*), comprend :

— L'hypostome, à dents chitineuses ;

— Deux chélicères, sur la face dorsale : 820 μ ;

— Palpes : une paire à quatre articles, très robustes.

Les pattes sont grêles, à poils raides. Elles sont formées de six articles.

L'appareil digestif comprend un pharynx, un œsophage, un estomac, un intestin, des glandes salivaires.

Biologie. — Le *Rhipicephalus sanguineus* évolue sur trois hôtes. Lorsque la femelle est gorgée du sang de son hôte, elle lâche prise, tombe, et pond au bout de quatre à

cinq jours, pendant une quinzaine de jours. Le nombre d'œufs va de mille à trois mille. Leur éclosion est favorisée par la chaleur : à 25° C. elle se fait en moyenne au bout de trois semaines. On obtient ainsi la *larve hexapode* qui, au bout de trois jours, se fixe sur l'animal pour se nourrir, bien qu'elle ait une grande aptitude à vivre à jeun.

NUTTAL a vu ainsi des larves survivre à jeun près de 200 jours à 15°. Dans la nature, la larve ne tarde pas à monter au sommet des herbes pour se fixer sur un hôte de passage, qu'elle parasite pendant huit jours. Si elle est tombée dans la niche même du chien, c'est ce dernier qui servira d'hôte. Puis elle va tomber à nouveau de la même façon, pour subir une mue de deux à huit jours environ qui en fera une *nymphe octopode.* Cette nymphe parasitera aussitôt un hôte quelconque sur lequel elle se gorge de sang. Elle le quitte une fois encore, tombe, et sera, trois semaines après, un adulte mâle ou femelle. A son tour, l'adulte ne tardera pas à chercher un hôte qui l'hébergera quinze jours à trois semaines environ.

HÔTES. — Le chien en est le principal, mais, comme nous le verrons plus loin, tous les animaux domestiques sont susceptibles de l'héberger : chat, mouton, cheval, bœuf, et parmi les animaux sauvages, le lièvre, l'antilope, ainsi que deux espèces d'oiseaux (BRUMPT).

RÔLE PATHOGÈNE. — 1° Chez le chien, le *Rhipicephalus sanguineus* transmet certaines filaires, dont *Digitalonema grassii* ; il est cause de piroplasmose (*Piroplasma canis* et *Piroplasma gibsoni*). De même pour *Hemogrœgarina canis.*

2° Chez l'homme, il transmet une rickettsie, dite *Rickettsia conori,* du nom de celui qui l'étudia le premier, CONOR. C'est elle qui est l'agent de la fièvre boutonneuse méditerranéenne.

En 1930, BRUMPT montra que l'agent pathogène passait du stade nymphal au stade adulte.

En 1931, BLANC et CAMINOPETROS montrèrent que la femelle pouvait transmettre le virus à la larve ; que celle-ci était, par conséquent, virulente. L'injection de larves

broyées et inoculées sous la peau provoquèrent chez deux sujets volontaires une éruption typique avec tous les signes de la maladie. Cette constatation, comme nous le verrons plus loin, est très importante au point de vue épidémiologique.

Répartition géographique. — Le *Rhipicephalus sanguineus* est une espèce mondiale, car on le retrouve dans toutes les régions tempérées et tropicales. En France, on estimait — opinion émise par Neumann en 1935 — que l'extrême point nord de son expansion était Villefranche-de-Rouergue, où Neumann en avait trouvé sur un taureau. C'est, en tout cas, une espèce extrêmement répandue dans le midi de la France et en Corse, où il existe un minimum de température suffisant pour assurer l'évolution des œufs, pondus à terre sous les feuilles mortes, les pierres ou les écorces d'arbre. Mais son habitat n'est pas cantonné uniquement à la région méditerranéenne, puisqu'on l'a retrouvé dans la banlieue parisienne, à Lyon, à Toulouse, dans la région des Landes et plus particulièrement dans la région du Bassin d'Arcachon. Dans la moitié nord de la France, la tique du chien est plutôt *Dermacentor reticulatus* et *Ixodes canisuga.*

Rôle du « Rhipicephalus sanguineus » a La Teste. — Dès qu'on va dans la région de La Teste-de-Buch, et bien entendu dans la forêt et la région qui l'entourent, on est frappé du nombre considérablement élevé de tiques qu'on y rencontre. Que l'on aille soi-même, en été, entre juin et septembre surtout, faire un tour dans la forêt, et l'on en revient couvert de tiques. Il n'est qu'à interroger les résiniers. Ces résiniers sont des travailleurs qui ont pour rôle de ramasser la résine des pins. Ce sont des gens qui passent une grande partie de leur existence dans la forêt, où un bon nombre y vit complètement, en été, dans des cabanes en bois. Ils racontent volontiers comment, le soir, de retour chez eux, ils sont obligés d'extraire ou de faire extraire les tiques qui sont fichées en un point quelconque de leur peau, généralement sur les parties découvertes, où elles occasionnent un prurit intense, parfois insupportable. Aussi, les voit-on souvent placer, au niveau des genoux, sur le pan-

talon, un lien quelconque qui resserre ce dernier et empêche les tiques de remonter le long de leurs jambes.

Cela est évidemment contraire à l'idée de BRUMPT qui estime que ce n'est que très rarement que le *Rhipicephalus sanguineus* s'attaque à l'homme. Et pourtant, c'est un fait d'observation courante, et qu'il est très facile de vérifier soi-même.

Comme nous le verrons en étudiant le réservoir de virus, on retrouve ces tiques sur tous les animaux domestiques. Et tout particulièrement sur le chien. Nous avons interrogé un bon nombre d'anciens malades : presque tous avaient un chien sur lequel la recherche de tiques du type *Rhipicephalus sanguineus* s'avérait positive. Il est donc permis de supposer que ces malades, qui n'allaient presque jamais en forêt et ne se souvenaient pas y être allés dans les quelques jours précédant leur maladie, et qui, d'autre part, avaient l'habitude de débarrasser leurs chiens des tiques qui les parasitaient, et cela sans précaution aucune, avec les doigts, ont contracté la fièvre boutonneuse lors de cette opération. Nous connaissons ainsi un cas de contamination massive : Une dame de 65 ans, Mme H..., possédait un chien cocker, qui était couvert de tiques. Elle avait l'habitude, ainsi que sa fille, de procéder à la recherche fréquente de ces tiques. Elles contractèrent, presque en même temps, à quelques jours d'intervalle seulement, la fièvre boutonneuse. D'autre part, une voisine et sa fille âgée de 5 ans, qui avaient l'habitude de venir chez cette dame et de caresser l'animal, contractèrent la maladie, après d'ailleurs avoir trouvé sur l'enfant une tique fichée dans sa peau, en un point où apparut, quelques jours après, l'escarre noire d'inoculation.

Un autre malade, interrogé par nous, nous raconta qu'un jour, exceptionnellement d'ailleurs, il était allé en forêt pour effectuer des travaux. En rentrant le soir, il découvrit sur lui une tique qui l'avait piqué au niveau du mollet droit. Quelques jours plus tard, il présentait une fièvre boutonneuse typique. Ce malade également eut une escarre brunâtre au niveau de la piqûre, que nous avons pu constater personnellement, lors d'une visite que nous lui fîmes l'an dernier, au début de sa maladie.

Mode d'inoculation. — Il existe plusieurs voies d'inoculation :

1°. *Voie cutanée.* — C'est la voie qui paraît de loin la plus fréquemment rencontrée. Lorsque la tique n'est pas infectée, la piqûre ne provoque qu'une lésion banale, prurigineuse, qui disparaît rapidement. Mais lorsque, au contraire, la tique est infectée, il y a un véritable chancre d'inoculation : c'est la « tache noire » de Pieri et Brugeas. On la rencontre dans environ la moitié des cas. C'est en piquant que la tique inocule le virus : on observe fréquemment des sujets qui ont arraché la tique en un point quelconque de leurs téguments ; ils ont constaté parfois que la tache noire évoluait en ce point.

On a longtemps discuté sur la signification de la tache. Ponthieu pense qu'elle serait due à un venin nécrotique. Olmer (1933) soupçonne le virus boutonneux d'en être lui-même la cause. Cambiesco (Congrès d'Hyg. Méd. Marseille, 1932), l'a reproduite expérimentalement par morsures de tiques infectantes et par inoculation de broyat. Pour lui également, elle serait le chancre d'inoculation, avec multiplication locale du virus qui aboutirait à des transformations tissulaires et à la tache noire avec une couronne maculo-papuleuse tout autour. Cette tache noire apparaît le plus souvent quelques jours avant l'évolution thermique.

Nous avons interrogé un certain nombre d'anciens malades. La moitié environ décrit une tache noire. Mais un nombre à peu près égal ne s'en est jamais aperçu. Si l'on considère l'escarre comme spécifique, ce que tendent à démontrer les travaux de Cambiesco, on pourrait penser, avec Lemaire, qu'il s'agit d'une inoculation minime de virus : peut-être faudrait-il considérer ce fait comme analogue à ce qui se passe dans la syphilis où l'on est obligé de constater l'existence de micro-chancres.

D'autre part, l'absence d'escarre noire dans presque la moitié des cas nous permet de supposer qu'il existe des inoculations de virus par le *Rhipicephalus sanguineus* sans escarre, tout comme s'il s'agissait de tique non pathogène. Enfin, comme nous le verrons plus loin, on peut penser

qu'il existe comme agent vecteur, d'autres insectes, les puces par exemple, dont la piqûre n'entraîne pas de nécrose tissulaire.

En définitive, la tache noire possède, dans la fièvre boutonneuse, une place prépondérante. Sa fréquence en fait un des signes cardinaux, qu'on doit obligatoirement rechercher car, s'il existe, il est la signature de l'affection.

2° *Voie conjonctivale.* — Elle est infiniment moins fréquente que la précédente. C'est en étiquant son chien que le malade s'inocule souvent. La conjonctivite est alors l'équivalent de l'escarre. Nous en avons observé, en 1947, un cas extrêmement démonstratif, et qui mérite d'être exposé.

Observation IV

Le 9 septembre 1947, Mme D., 53 ans, en soignant son chien porteur de tiques, en écrase une entre ses doigts. Elle sent alors qu'une goutte de liquide contenu dans la tique gorgée de sang est projetée dans son œil gauche. Sur le moment, elle ne ressent aucune douleur et ce n'est que trois jours après que se déclare une conjonctivite aiguë de l'œil gauche, suivie le 15 septembre de phénomènes généraux qui lui font appeler son médecin traitant le 19 septembre.

On constatait à ce moment-là une conjonctivite intense de l'œil gauche, avec chémosis et larmoiement. La conjonctive bulbaire était rouge vif avec une petite hémorragie à la partie supéro-externe. Les paupières supérieure et inférieure étaient infiltrées d'œdème ainsi que la joue gauche et la région sus-orbitaire. Il existait une adénite pré-auriculaire gauche légèrement douloureuse. La cornée était intacte, la malade ressentait une simple gêne, sans douleur. La vision n'était pas diminuée, l'œil droit était normal.

Par ailleurs, Mme D. se plaignait d'une céphalée frontale et occipitale violente, de courbatures généralisées, de douleurs très vives dans toutes les articulations rendant tout mouvement pénible. Fatigue intense, langue saburrale, température à 39°8, pouls à 100.

Tout le corps était couvert d'une éruption constituée par de petites élevures rouge foncé de la grosseur d'un petit pois donnant l'impression caractéristique d'un plomb enchâssé dans le derme. Les éléments étaient peu nombreux (7 à 8 par segment de membre) et prédominaient aux membres supérieurs et inférieurs, à la paume des mains et à la plante des pieds. Il y avait quelques éléments rares sur le thorax, le dos, le front et le dessus du nez.

Il s'agissait d'une éruption de fièvre boutonneuse, typique, mais contrairement à l'habitude, on ne retrouvait en aucun endroit la tache noire pathognomonique.

La maladie évolua comme à son ordinaire ; les malaises disparurent peu à peu et en huit jours tout était rentré dans l'ordre, même les phénomènes palpébro-conjonctivaux.

Le 8 octobre, soit quinze jours après la fin apparente de la maladie, Mme D. revint voir son médecin, se plaignant d'une perte brusque de la vision de l'œil gauche. Elle est alors adressée à un spécialiste. Ce dernier constate qu'il ne reste plus rien de la grosse réaction conjonctivo-palpébrale. L'œil est apparemment normal, mais la vision est réduite à compter les doigts à 1 mètre.

L'examen du fond d'œil à l'image renversée ne montre qu'une légère pâleur de la pupille par comparaison avec celle du côté droit avec un peu d'atrésie des artères rétiniennes. Mais l'examen à l'image droite montre trois petites hémorragies rétiniennes punctiformes, paramaculaires et des exsudats très fins dessinant une étoile maculaire typique.

L'œil droit était normal, sa vision = 10/10.

La pâleur de la papille gauche et l'atrésie vasculaire, en l'absence de tout phénomène infectieux, incita l'ophtalmologiste à prescrire une série d'injections intra-musculaires d'acécoline.

Dès la troisième injection, l'acuité visuelle était remontée à 6/10. Les hémorragies et exsudats persistaient encore. Le 20 novembre, tout avait disparu et l'acuité visuelle était remontée à 10/10.

Cette voie conjonctivale, sans être exceptionnelle, est assez rare. Elle explique ici l'absence d'escarre caractéristique. Ces manifestations rétiniennes sont rares elles aussi. On en retrouve un cas signalé par JAYLE, OURGAND et CHIAVERINI, à la S. O. du Midi de la France, le 22 mars 1902.

3° *Autres voies.* — MARC (Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier, 1937), signalait un cas de fièvre boutonneuse méditerranéenne où il n'y avait ni lésion cutanée, ni conjonctivite, mais une intense réaction de la muqueuse pituitaire. Le malade s'était contaminé en débarrassant son chien de ses tiques ; il avait touché son nez en cours d'opération. L'inoculation par la muqueuse pituitaire est plausible, étant donné la faible barrière qu'oppose la muqueuse au virus. Nous n'avons pas retrouvé chez les malades interrogés par nous, de manifestations analogues.

Ainsi donc, nous sommes amenés à constater que la tique du chien existe en quantité considérable dans la région de La Teste. Sa virulence a été démontrée par les expériences de DURAND et CONSEIL en 1930 qui inoculèrent à deux sujets sains, volontaires, le broyat de quinze rhipicéphales pris sur des chiens et mis en suspension en eau salée : les deux sujets présentèrent le dixième et le treizième jour après l'injection les signes de la maladie.

Cette expérience, qui prouve le rôle vecteur de la tique et le nombre considérable de ces dernières dans la région de La Teste-de-Buch, sont une raison essentielle pour que nous considérions le *Rhipicephalus sanguineus* comme un agent vecteur de première importance dans le foyer d'endémie que nous étudions.

Mais s'il semble indéniable que les tiques adultes soient l'agent vecteur principal, il paraît évident qu'elles n'en sont pas le seul. En effet :

1° De nombreux malades n'ont pas retrouvé de tiques fichées sur eux. Car la tique ne pique pas « à la volée » comme le moustique. Elle se fixe d'abord pendant un certain temps, au cours duquel elle n'entraîne qu'une gêne minime. Puis elle pique, et au siège de la piqûre apparaît un prurit intense qui oblige le sujet à extirper lui-même la tique. Il reste, après extraction du parasite, une papule de 10 mm. environ de diamètre, centrée par un point brun, qui n'est autre que le rostre de l'animal. Tout cela disparaît en quelques jours, en même temps que le prurit diminue.

En somme, et cette opinion du Docteur LACASSIE nous semble plausible, « une lésion cutanée dont on n'extirpe pas l'agent causal n'est pas une piqûre de tique ». Une piqûre brusque et passagère semblable à celle d'un moustique, et au niveau de laquelle on n'a pas trouvé de parasite, n'est pas une piqûre de tique.

Or cela est extrêmement important, car nous avons interrogé un bon nombre d'anciens malades, et il semble qu'il n'y en ait guère que la moitié au maximum qui ait trouvé une tique implantée en un point quelconque de leur peau. Ceci nous entraîne à chercher un autre vecteur possible de la *Rickettsia conori*.

Si nous reprenons l'observation III du Docteur LACASSIE, nous voyons qu'un jeune enfant, âgé de 22 mois, turbulent, s'amusant tout le long du jour sur un massif de gazon, et n'ayant pas de contact avec le moindre animal domestique, contracta une fièvre boutonneuse après que « sa mère, en procédant à sa toilette, eut remarqué, sous le mamelon gauche, une lésion cuivrée, de 12 mm. environ, reposant sur une base non infiltrée, avec au centre une croûtelle punctiforme de couleur jaunâtre ».

Dans l'observation I, Mme S. cueillant des légumes dans son jardin, traversant une plate-bande encombrée d'herbes incultes, ressentit au mollet droit une piqûre qui la força à interrompre son travail. Elle présenta tous les signes d'une fièvre boutonneuse quelques jours plus tard. Mais il faut signaler que cette malade possédait un chien infesté de tiques et qu'elle procédait chaque jour à la toilette de l'animal. Elle ne se rappelle pas alors avoir été piquée.

A ces deux observations, nous en ajouterons plusieurs semblables que nous ont rapportées les médecins de La Teste, et où les sujets furent piqués également dans les champs de légumes, ou en traversant des endroits couverts d'herbes.

Or, ce que nous savons de la biologie du *Rhipicephalus sanguineus* nous permet de soupçonner le rôle vecteur de sa larve. Dès que cette dernière est née, elle se fixe sur le chien puis, une fois gorgée de sang, tombe sur le sol et se fixe

sur les herbes en attendant, pour se transformer en nymphe, un hôte de passage. La même opération se produira pour la mue définitive en adulte.

BRUMPT nous apprend d'autre part que la fièvre par morsure de tiques, « the tick bite fever », courante au Transvaal, au Mozambique et en divers points de l'Afrique australe, fait son apparition quelques jours après la piqûre de larves, de nymphes et peut-être d'adultes de diverses espèces. On a retrouvé sur ces malades diverses espèces de tiques du bétail à l'état larvaire ou nymphal. NUTTAL, en 1911, a montré expérimentalement le rôle d'*Amblyomma hebræum* dont les larves ont déterminé deux cas dans un laboratoire de Cambridge (BRUMPT).

Dans le pseudo-typhus du Kenya, très voisin de notre fièvre boutonneuse, on a trouvé souvent des larves de *Rhipicephalus Pulchellus* s'attaquant à l'homme.

Comme on sait enfin que le virus passe de l'adulte à la larve et à la nymphe, héréditairement, tout nous permet de croire que la larve de *Rhipicephalus sanguineus* s'attaque à l'homme. Ceci nous permet d'expliquer ces cas où le malade n'a pas trouvé de tiques fixées sur lui, et a été contaminé dans les endroits herbeux et les champs de légumes, lieux où peut vivre la larve durant un certain temps.

Mais comment se fait-il alors que la lésion soit si minime et passe même souvent inaperçue?

Il est possible que la piqûre soit comparable à celle d'un moustique : la larve possède un rostre peu traumatisant, expliquant l'absence de lésion importante. On peut penser également que contrairement à l'adulte, qui est facilement repérable sur la peau, elle reste fichée sans qu'on l'aperçoive, du fait qu'elle est pratiquement invisible en raison de sa taille minuscule.

Enfin, on sait qu'il existe des substances, du type collagénase, mises en évidence dans le liquide salivaire de l'adulte, substances irritantes et causes de lésions locales, dont la libération varie d'une tique à l'autre. Il est probable

que ces substances n'existent pas encore chez la larve, d'où l'absence de lésions d'inoculation.

Nous avons étudié jusqu'ici le rôle du *Rhipicephalus sanguineus* et de sa larve. Mais le diagnostic parasitologique est difficile et ne peut être fait que par un parasitologue. Il est permis de supposer que d'autres tiques transmettent la fièvre boutonneuse, par exemple celles du genre *Amblyomma* (Koch, 1844), ou *Hœmaphysalis* (Koch, 1844). Le chien est souvent parasité par *Ixodes ricinus* et *Dermacentor reticulatus*. Les tiques que nous avons recueillies au cours de notre enquête étaient du genre *Rhipicephalus sanguineus*.

Autres vecteurs possibles.

« Dermanyssus muris ». — En 1930, Marcandier et Bideau décrivaient à bord des bateaux de guerre, des cas de fièvre boutonneuse. Ils incriminèrent le *Dermanyssus muris*, acarien de la famille des Gamasidés. C'est un parasite habituel du *mus rattus* et *mus decumanus*, dans les régions chaudes et tempérées. Il est accidentellement parasite de l'homme. Ces auteurs avaient pensé à lui car les membres de l'équipage n'avaient eu aucun contact avec des chiens, et qu'il leur fut impossible de retrouver des tiques. Malheureusement, l'inoculation du broyat de trente exemplaires à un singe fut négatif.

Les puces. — L'hypothèse est séduisante, en raison du grand nombre de ces parasites qui vivent, comme nous le verrons plus loin, sur les rats. Ces derniers abondent sur les berges des ruisseaux de La Teste. Leur piqûre pourrait expliquer ces cas où, dans la forêt, le malade ressentit une piqûre violente ne laissant aucune trace.

On a trouvé également des puces sur les lapins de la forêt de La Teste-de-Buch. Le médecin-capitaine Bousquet, de la base aérienne de Cazaux, a expédié quinze exemplaires de ces puces à l'Institut Pasteur. Il s'agissait de puces du type *Spinopsillus cuniculi*. L'examen pratiqué sur les puces,

le 17 mars 1948, a montré d'assez nombreux éléments colorés en rouge au Machiavello, de taille comparable à celle d'une rickettsie et quelques éléments diplobacillaires à centre punctiforme coloré en bleu. On a cherché avec ces puces broyées à fixer les anticorps du sérum d'un malade agglutinant le virus épidémique au moins au 1/640. Après un contact avec l'antigène puce, on a constaté une fixation très nette des anticorps du 1/40 au 1/280. Ces essais ont été réalisés par MM. GIROUD et LE GAC.

On a pratiqué les mêmes recherches sur des puces de rats prélevées le 11 juin 1948, par le Docteur BOUSQUET, et qui appartenaient au type *Ceratophyllus fasciatus*. On n'a trouvé ni rickettsies ni anticorps.

On en conclut donc au rôle capital des puces du lapin comme agent vecteur du virus.

LES TROMBIDIDÉS. — Leur rôle fut imaginé à cause de l'analogie de la fièvre boutonneuse avec la fièvre fluviale du Japon. BURNET (Congrès du typhus, 1937) pense que le *Trombidium* aurait un rôle aussi important que la tique. GIROUD a trouvé une rickettsie chez un trombididé de la faune française : *Sericothrombium holosericeum L.* L'adulte mesure environ 2 mm. et est d'un beau rouge, parsemé de quelques taches noires. La larve hexapode, orangée, mesure environ 280 μ de long. Elle pullule à la saison chaude, mais plus particulièrement à la fin de l'été et à l'automne, dans les jardins, les gazons, les endroits herbeux. Cet acarien, sous sa forme larvaire, attaque l'homme lorsqu'il traverse les endroits infestés, grimpe le long des jambes. Lorsqu'il pique, il provoque une vive démangeaison qui s'accompagne d'une éruption constituée par de petites papules entourées d'une auréole rouge. Dans certains cas, ces lésions sont plus importantes et constituent l'érythème automnal.

Cette hypothèse du rôle du *Thrombidium* est séduisante, mais nous n'avons pu malheureusement apporter aucune preuve. De toutes façons, nous ne lui attribuerons pas la même importance que BURNET ; car, enfin, son apparition est située à la fin de l'été, alors que la fièvre boutonneuse s'étend sur toute la saison chaude.

Le moustique. — C'est au phlébotome que pensèrent Conor et Bruch en 1910. Malheureusement, l'hypothèse n'a jamais reçu confirmation.

Le Docteur Lacassie est le principal partisan de l'agent moustique. Pour lui aussi ce n'est qu'une hypothèse jamais confirmée, mais plausible. Car elle expliquerait, dit-il, les cas où la piqûre fut vive et les traces nulles, telle la première observation qu'il publia en 1935. On peut formuler une objection : c'est que la fièvre boutonneuse, si elle était vraiment transmise, tout au moins par les moustiques, ne devrait pas rester localisée comme elle l'est en particulier à La Teste.

Nous voyons, en définitive, que ce problème de l'agent vecteur n'est pas encore résolu. Les avis sont très partagés. Il faudrait qu'une expédition soit faite dans la région de La Teste, afin de se procurer les insectes ou autres agents vecteurs susceptibles de transmettre la fièvre boutonneuse. Un tel travail demande un temps et des moyens qui n'étaient pas en notre possession.

Cependant, on peut toujours considérer le *Rhipicephalus sanguineus* comme agent principal. Son rôle a été démontré expérimentalement. La larve du *Rhipicephalus sanguineus* joue certainement un rôle important.

Quant aux autres suppositions, à part les « *Spinopsillus cuniculi* », elles demeurent, pour le moment, du domaine de l'hypothèse.

III. — Réservoirs de virus.

I. Le chien. — Nous savons combien il est fréquent d'entendre dire aux malades, lorsqu'on les interroge, qu'ils sont propriétaires de chiens couverts de tiques. C'est Durand qui démontra le premier que le chien est un réservoir de virus de la fièvre boutonneuse (Congrès d'Hyg. Méd. Marseille, 1923). L'immunité apparemment naturelle des chiens n'était en réalité qu'une immunité acquise dans le jeune âge, le virus évoluant donc sous forme inapparente

chez le jeune chien. DURAND inocula, en hiver, pour éviter toute contamination exogène, de jeunes chiens de 1 mois et demi qui contractèrent une maladie inapparente. Le sang prélevé et inoculé à un schizophrénique lui transmet une fièvre boutonneuse typique. DURAND reprit ses expériences avec succès sur des chiens de la région lyonnaise, indemnes de toute contamination.

Le rôle du chien réservoir de virus principal est donc prouvé. Nous avons retrouvé sa présence dans bien des cas, dans la plupart même, mais pas dans tous. Ce qui prouve que, à côté de ce réservoir, il en existe d'autres, qui sont certainement importants.

II. LES RONGEURS :

a) *Lapin.* — PIERI et JOYEUX ont montré, par inoculation, que le lapin était un réservoir de virus. Nous avons personnellement constaté que ce sont surtout les chiens de chasse, en contact avec les lapins et les lièvres eux-mêmes parasités, que l'on peut incriminer le plus souvent. D'autre part, nous avons pu constater que les lapins tués à la chasse étaient très souvent parasités par des tiques et des puces. PIERI (*A. P. T.*, 1941) a montré que le lapin sauvage héberge, ainsi que ses tiques, des rickettsies.

D'autre part, les recherches ci-dessus étudiées, faites sur les puces *Spinopsillus cuniculi* des lapins ont montré que ces dernières étaient virulentes.

Le résultat positif de ces expériences et très intéressant ; il prouve que le lapin des forêts de La Teste-de-Buch est un réservoir de virus non négligeable. Ses puces contaminent probablement l'homme, soit directement, soit, plus sûrement, par l'intermédiaire du chien qui, devenu à son tour réservoir de virus, transmet la maladie par ses tiques.

b) *Ecureuil.* — Il en est de même pour les écureuils, ces rongeurs si nombreux dans nos forêts. C'est dans des proportions considérables qu'on les trouve parasités par des tiques. Il est regrettable qu'au moment où nous avons commencé à nous intéresser à ce travail, la chasse ait été fermée : nous eussions pu nous procurer quelques-uns de

ces rongeurs, et essayer de démontrer leur rôle de réservoir de virus.

c) *Rats.* — Il existe sur le bord de l'étang de Cazaux, ainsi que sur ceux des ruisseaux joignant cet étang au Bassin d'Arcachon, de nombreux rats qui vivent dans des souches d'arbres abattus il y a quelques années, et actuellement vermoulues. Ces rats sont couverts de puces du type *Xenopsylla cheopis.* Le médecin-commandant FRANCK, de la base aérienne de Cazaux, en fit capturer vivants un certain nombre, afin d'étudier le rôle qu'ils jouaient. Malheureusement, il ne put nous faire part des résultats, ces derniers ne lui ayant pas encore été communiqués au moment où nous rédigeons notre travail.

Comment la fièvre boutonneuse a-t-elle pu s'implanter à La Teste, en un point si éloigné de la Méditerranée? Il ne faut pas oublier que la tique est un animal sédentaire, dont le rayon d'action propre n'excède pas quelques mètres, et que des générations de tiques peuvent se succéder dans la même niche à chien. C'est le Docteur LACASSIE qui, en nous donnant son opinion à ce sujet, nous parut émettre une hypothèse séduisante et sans doute proche de la réalité.

A Cazaux, existe une base-école d'aviation, dans laquelle s'effectuent de nombreux mouvements de personnel entre la région méditerranéenne et l'Afrique du Nord d'une part, Cazaux d'autre part. Les aviateurs qui viennent y faire des stages, arrivent souvent avec des chiens qui ont dû s'infecter avant leur départ, et qui, dès lors, deviennent ici autant de réservoirs de virus. C'est donc accidentellement que la fièvre boutonneuse s'est installée dans la région.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA FIÈVRE BOUTONNEUSE

Après l'exposé sur les notions épidémiologiques relatives au foyer d'endémie de la fièvre boutonneuse à La Teste, nous rappellerons brièvement quelles sont les principales méthodes de diagnostic biologique de la fièvre boutonneuse employées actuellement, dont le principe est le même dans toutes les rickettsioses.

I. — Réaction de Weil-Félix.

En 1915, à Constantinople, Weil et Félix isolèrent de l'urine d'un sujet atteint de typhus exanthématique un germe du groupe des *Proteus*. Agglutiné par le sérum du malade, il l'était aussi par celui de tous les autres typhiques. D'autres *Proteus* furent également isolés : les auteurs les appelèrent *Proteus X* et leur donnèrent un numéro suivant l'ordre chronologique de leur isolement. Deux furent trouvés plus particulièrement intéressants : X 2 et X 19.

La réaction au proteus X 19 fut, dès lors, utilisée couramment pour le diagnostic du typhus ; on l'appela réaction de Weil-Félix.

Ce proteus possède deux antigènes :

— L'antigène H, commune à la majorité des *Proteus vulgaris* ;

— L'antigène O, propre au proteus X, et seul agglutiné par le sérum des typhiques.

On utilise habituellement la souche O. Il existe aussi une souche OXK, due à la transformation inexpliquée d'une souche authentique d'OX 19.

Il en existe également une souche OXL.

Habituellement, on emploie :

— OX 19 : agglutiné par le sérum des typhus exanthématiques vrais (période d'état et convalescence)

— OX 2 : peu agglutiné dans le typhus.

— OXK : agglutiné dans certains typhus malais. Avec ce XK, les agglutinations au 1/200 sont banales.

— OXL : agglutiné dans le typhus de Sao-Paulo.

C'est Olmer qui essaya le premier d'employer cette réaction dans la fièvre boutonneuse ; ses premières recherches furent négatives. En 1927, Legroux obtient des réactions positives à des taux allant du 1/100 au 1/1.000, et constate qu'il faut prélever le sang lors de la défervescence. En 1931, Durand estimait que cette réaction était constante dans la fièvre boutonneuse à un taux égal ou supérieur à 1/100. Mais il la trouvait tardive, ne débutant en général qu'à la fin de la première semaine d'apyrexie.

En réalité, elle est positive vers le cinquième ou sixième jour de la maladie, et disparaît au bout d'un mois ou deux. Les taux d'agglutination doivent être supérieurs au 1/100 pour avoir une valeur quelconque. Ce taux monte dans certains cas jusqu'à 1/1.000, 1/2.000 et même 1/10.000.

Mécanisme de la réaction. — Il n'est pas absolument connu, mais, à l'heure actuelle, existent deux grandes théories :

1° *Théorie de Giroud.* — Cette réaction serait due au passage dans la circulation sanguine d'un proteus banal qui provoquerait la formation d'anticorps anti-proteus. Et il a montré qu'un proteus banal, hôte imposé de l'intestin chez un animal qui n'en possédait pas et ne faisait pas de réaction de Weil-Félix positive, devenait proteus X en passant dans la circulation sanguine au cours du typhus (Giroud).

2° *Théorie de Westphal.* — L'anticorps responsable de la réaction de Weil-Félix (anticorps W.-F.) a été, à l'aide de méthodes spéciales, obtenu à partir de sérum de convalescent de typhus. Cet anticorps agglutine bien le proteus X 19, mais pas les rickettsies. Les auteurs expliquent ce fait de la façon suivante : les deux antigènes (celui des rickettsies et celui du proteus) sont des glucides chimiquement semblables et contiennent des « groupes déterminants » identiques. Mais dans le proteus X 19, ces groupes se trouvent fixés à la surface de la bactérie, alors que dans les rickettsies intactes ils sont recouverts par d'autres groupes moléculaires, et la réaction avec le sérum anti-proteus se trouve ainsi bloquée. La genèse de l'anticorps Weil-Félix au cours du typhus aurait lieu du fait que les rickettsies, à la suite des réactions de défense de l'organisme, subissent des processus lytiques : les groupes déterminants se trouvent alors libérés et on aboutit à la formation de l'anticorps Weil-Félix.

Critique de la réaction. — On a constaté que le proteus n'était pas le seul germe pouvant être agglutiné. C'est ainsi qu'au cours du rapatriement des prisonniers et déportés, Giroud a été amené à constater des agglutinations de rickettsies positives pour le typhus épidémique, qui coïncidaient avec des agglutinines O et H pour les Eberth, le paratyphique et même les dysentériques, alors même que le Weil-Félix était négatif. Autrefois, avant de connaître le Weil-Félix, le Professeur Nicolle faisait le diagnostic du typhus par l'agglutination du mélicocoque.

D'autre part, dans ces épidémies de guerre, on a constaté, dans des cas mortels de typhus, des réactions de Weil-Félix négatives. Le Weil-Félix n'est donc pas constant : Fleck, dans ses statistiques, estime que le Weil-Félix est négatif dans 10 % des cas de typhus authentique. Enfin, au point de vue épidémiologique, cette réaction ne présente qu'un intérêt restreint, étant donné qu'elle ne reste positive que deux mois au plus après le début de la maladie.

En somme, cette réaction, non spécifique, absente dans 10 % des cas, de durée limitée, doit être considérée à l'heure

actuelle comme une réaction de présomption et non de certitude. On continuera à la faire, mais en même temps que l'agglutination des rickettsies et la réaction de fixation du complément.

II. — Agglutination des rickettsies.

Elle consiste à rechercher les anticorps spécifiques, dans le sérum suspect, anticorps qui agglutinent les rickettsies quand on les met en présence.

C'est à Weigl que l'on doit les premières recherches sur cette méthode de diagnostic.

Technique. — Weigl employa comme antigène des germes venant de l'intestin de pou infecté, c'est-à-dire une culture pure de rickettsies. La préparation en était assez difficile ; elle est abandonnée.

Actuellement Giroud utilise le poumon de lapin ou de souris broyé, mis en suspension dans de l'eau physiologique formolée ; le tout étant conservé à la glacière.

On dispose de sept tubes à hémolyse dans lesquels on fait des dilutions de sérum allant du 1/10 au 1/640, un huitième tube servant de témoin. On ajoute l'antigène. On prend ensuite une goutte dans chaque tube, que l'on dépose sur une lame placée dans une boîte de Pétri contenant un peu d'eau. Une goutte de suspension microbienne sert de témoin. L'agglutination s'opère à la température du laboratoire. On laisse ainsi 12 heures à 18 heures au contact ; puis on sort la lame, on dessèche, on fixe à l'alcool méthylique et on colore avec la solution suivante :

Eau distillée bouillante : 1 cc.
Solution Giemsa : V gouttes.

Après une heure, on passe successivement à l'alcool absolu, au xylol, enfin à l'eau. Il ne reste plus qu'à examiner au microscope.

Les rickettsies peuvent être agglutinées :

En masse +++ ;

En paquets importants ++ ;
En paquets de 20 éléments + ;
En paquets de moins encore ±.

Résultats. — Cette réaction est positive du sixième au huitième jour après le début de la maladie. Elle est donc assez précoce. Elle est généralement positive au :

1/640 pour le typhus exanthématique ;
1/80 pour le typhus murin.

Elle est au début spécifique. Puis, après le sixième jour, le même sérum peut agglutiner à un même taux les rickettsies des deux types. La spécificité revient ensuite.

Pour faire la différence, Giroud est partisan de chauffer le sérum à 56° pendant trente minutes. Cela a un double effet :

— Augmentation de l'activité vis-à-vis des rickettsies ;
— Diminution de la spécificité.

Donc, pour obtenir de bons résultats avec cette réaction, il faudra :

— Préciser le moment de la maladie où a été prélevé le sérum ;
— Indiquer si le sérum a été chauffé et conservé quelques mois.

Il est d'autre part intéressant de connaître la courbe des agglutinines anti-rickettsies. Giroud l'a étudiée en injectant au lapin une dose de virus correspondant à 0 gr. 50 de poumon de lapin broyé, riche en rickettsies et dilué dans 8 cc. d'eau physiologique. Il utilisa les voies intrapéritonéale et sous-cutanée. Il tira comme conclusions que les agglutinines n'apparaissaient jamais avant 96 heures ; elles subissaient alors un clocher important, se stabilisant à un taux assez élevé, puis redescendaient progressivement jusqu'au quatrième mois, pour disparaître.

Intérêt. — En cours de vaccination, en milieu épidémique, il faut faire l'agglutination avant et après, car, avant la vaccination, on trouve des agglutinations à des taux peu élevés, de l'ordre du 1/10 au 1/40.

Le taux maximum est atteint après la deuxième injection : l'agglutination peut se faire alors au 1/640.

D'autre part, au cours d'une affection typhique sévère, le taux est beaucoup plus élevé, puisqu'il monte jusqu'au 1/1.500 et 1/2.500. Il redescend progressivement après la maladie.

Inconvénients. — Cette réaction permet donc un diagnostic assez précoce ; mais nous avons vu qu'au bout du quatrième mois elle n'avait plus lieu chez un typhique. Son intérêt épidémiologique en est, de ce fait, un peu diminué, car les diagnostics rétrospectifs ne sont pas possibles au delà de quatre mois environ après la maladie.

D'autre part, si dans les cas très nets, elle est d'une interprétation facile, il n'en est plus de même dans les cas litigieux, où le résultat est alors un peu facteur d'interprétation personnelle. Seule, une connaissance approfondie de la technique et une grande expérience permettent d'en tirer le maximum d'intérêt.

Il existe, d'autre part, deux tests intéressants permettant des diagnostics rétrospectifs :

— Le test de séro-protection ;

— Le test d'hypersensibilité.

I. Test de séro-protection. — Basé sur le pouvoir neutralisant d'un sérum de typhique vis-à-vis de rickettsies virulentes.

On inocule sous la peau du flanc d'un lapin un mélange de sérum suspect et de rickettsies :

— Si le sérum est normal, le virus ne sera nullement neutralisé et on obtiendra une forte réaction ;

— Si le sérum est celui d'un typhique, le virus, neutralisé, ne provoquera qu'une réaction minime : c'est ce que l'on observera chez les vaccinés, soit en cours de vaccination, soit après, et chez les anciens typhiques.

D'autre part, plus l'infection a été forte, plus le pouvoir neutralisant du sérum est élevé.

II. Test d'hypersensibilité. — C'est une réaction d'allergie : l'injection intradermique d'antigène tué provoque une réaction locale, chaude et rouge.

Elle est négative après vaccination.

Elle est positive et précoce après une infection bénigne : cette réaction est alors très précieuse, car elle demeure positive pendant plusieurs années.

Elle est tardive et variable après une infection grave, mais persiste également très longtemps.

Ces deux tests permettent des diagnostics longtemps après l'infection : ils restent longtemps positifs.

Comparaison entre les trois réactions :

— Agglutination des rickettsies ;
— Test de séro-protection ;
— Test d'hypersensibilité.

1° Il n'existe pas de parallèle entre les résultats fournis par le test de séro-protection et ceux donnés par l'agglutination. En effet, les sérums ayant les plus forts taux d'agglutination anti-rickettsienne ne sont pas toujours ceux dont le sérum a le plus fort pouvoir neutralisant. Et cela en cours de vaccination ;

2° Après une infection sévère, les taux d'agglutination sont plus forts que chez les vaccinés. Quant à la réaction d'hypersensibilité, elle apparaît tard, est variable, mais permet un diagnostic longtemps après l'infection.

III. — Réaction de fixation du complément.

Les premiers essais remontent à Mösing. En 1942, le Docteur Brisou l'étudiait et la préconisait pour le diagnostic du typhus exanthématique. Des travaux identiques étaient effectués par l'Américain Plotz. En 1946, Giroud et Jude reprenaient cette étude.

Matériel nécessaire.

— *Le sérum suspect*, qu'on inactive à 56° pendant une demi-heure. Il en faut II gouttes, une dans le tube sérum, une dans le tube témoin ;

— *Antigène* : on emploie un vaccin formolé de l'année, centrifugé et remis en suspension dans du sérum physiologique. On obtient ainsi une suspension de rickettsies assez dense. Il faut III gouttes d'antigène par tube ;

— *Globules rouges* de mouton. On les lave trois fois, on remet en suspension dans du sérum à 9 °/oo, au taux de 1/17 du culot. Il en faut III gouttes par tube ;

— *Complément* : sérum de cobaye. Diluer au 1/12. III gouttes.

— *Sérum hémolytique* : sérum commercial, ou de l'Institut Pasteur.

Marche de la réaction.

I. *Titrage du complément.* — On dilue le sérum hémolytique au 1/10. Ce sera le SH/10. Puis on prend dix tubes à hémolyse. Le premier reçoit III gouttes de SH/10. Les neuf autres III gouttes d'eau salée à 9 °/oo.

Avec le rhéomètre, on porte 0,45 de SH/10 dans le tube n° 2, on brasse, on transporte la même quantité dans le tube n° 3, etc... Ensuite, chaque tube reçoit III gouttes de suspension rickettsienne, III gouttes de complément au 1/12. Laisser reposer 45 minutes à 15°. Ajouter III gouttes de globules rouges à 1/17 : 30 minutes à l'étuve. Le dernier tube donnant une hémolyse franche donne le titrage du jour. Suivant le numéro du tube, on aura, d'après un tableau, la quantité de SH/10 à ajouter au sérum physiologique pour pratiquer la réaction à raison de III gouttes de SH/10 dilué par tube. Comme la durée de fixation est assez longue, prendre comme titre de sérum hémolytique celui correspondant au tube précédent immédiatement le dernier tube d'hémolyse totale.

II. *Pratique de la réaction.* — On prépare les trois mélanges suivants :

I. Complément au T/12 } parties égales.
Eau salée à 9 °/oo }

II. Complément au 1/12 } parties égales.
Antigène }

III. SH/10 dilué suivant son titre } parties égales.
Globules rouges au 1/17 }

Les tubes réactions reçoivent 0,3 du mélange II.

Les tubes témoins sérum reçoivent 0,3 du mélange I.

Après le temps de fixation, tous les tubes reçoivent du mélange III. La répartition de la goutte de sérum doit être faite à la pipette compte-gouttes, dans les tubes réaction et les tubes témoins sérum.

Résultats. — Cette réaction est précoce et spécifique. Elle est plus précoce que l'agglutination du proteus OX 19. La positivité s'étend sur de longues années : Brisou à vérifié qu'elle était positive cinq ans au moins après la maladie ; deux fois sur six il l'a vue précéder l'apparition des agglutinines anti-proteus OX 19.

Brisou pense que tout sujet vacciné au vaccin Durand-Giroud présente une réaction de fixation positive ; mais pendant un temps assez court, alors qu'elle est positive de longues années après la maladie.

Il a montré l'intérêt que présentait cette réaction dans le dépistage des formes inapparentes chez deux sujets, non vaccinés, couverts de poux, et ayant été en contact avec des typhiques.

Cette réaction présente donc un grand intérêt aussi bien dans le diagnostic de la maladie que pour le diagnostic des cas frustes ou inapparents en milieu endémique.

LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA FIÈVRE BOUTONNEUSE A LA TESTE

Les méthodes de diagnostic biologique des rickettsioses ont été appliquées dans six cas à La Teste.

Durant les premières années de l'endémie, on ne pratiqua que la réaction de Weil-Félix. Celle-ci se montra positive vingt fois sur trente, à de faibles taux. Ajoutons que ces réactions furent demandées par les médecins de La Teste dans des buts diagnostiques, la fièvre boutonneuse faisant alors ses premiers pas dans la région.

I. — Puis, en 1947, à Cazaux, fut signalé un cas de fièvre boutonneuse par le médecin-commandant FRANCK, de la base aérienne. Le malade fut hospitalisé à Bordeaux. Le Professeur GIROUD procéda à la recherche de l'agglutination des rickettsies. Il n'avait malheureusement pas de virus boutonneux. Il dut utiliser les virus historique et murin. Les résultats furent les suivants :

Au treizième jour :

— Virus murin : agglutination au 1/320.
— Virus historique : agglutination au 1/640.

Au seizième jour :

— Virus murin : agglutination au 1/160.
— Virus historique : agglutination au 1/640.

La réaction de Weil-Félix était positive au 1/320.

II. — De son côté, le Docteur BONIS, du Moulleau, en présence d'un cas de fièvre boutonneuse observé en août-septembre 1948 avec M. le Professeur DUPÉRIÉ, obtenait les résultats suivants :

Au vingt-huitième jour : réaction de Weil-Félix positive au 1/500 (Dr Souterbicq, Arcachon).

— *Rickettsia prowazecki* : agglutination au 1/160.
— *Rickettsia mooseri* : agglutination au 1/20.
— *Rickettsia conori* : agglutination au 1/320.
— Réaction de Weil-Félix : positive au 1/500.

Au trente-deuxième jour :

— Agglutination des rickettsies : mêmes taux.
— Réaction de Weil-Félix : positive au 1/640.

Au quarantième jour :

— *Rickettsia prowazecki* : positive au 1/640.
— *Rickettsia conori* : positive au 1/2.560.
— *Rickettsia mooseri* : pas d'agglutination.
— Réaction de Weil-Félix : positive au 1/80.

Tend vers la négativité (Pr Giroud, Institut Pasteur, Paris).

III. — Chez un enfant de 7 ans :

— Au 6e jour de la défervescence :

Weil-Félix négatif.
Rickettsia prowazecki : agglutination au 1/1.280.
Rickettsia mooseri : agglutination au 1/160.

IV. — Chez un adulte de 35 ans, M. H... :

— Au 3e jour de la défervescence :

Weil-Félix positif au 1/500.
Rickettsia prowazecki : agglutination au 1/320.
Rickettsia mooseri : agglutination au 1/320.

— Au 13e jour de la défervescence :

Weil-Félix positif au 1/500.
Rickettsia prowazecki : agglutination au 1/320.
Rickettsia mooseri : agglutination au 1/80.

De notre part, nous avons essayé de nous procurer du sang d'anciens malades, malgré les réticences rencontrées auprès de ces derniers. Nous en avons obtenu deux échantillons.

Dans les deux cas, l'agglutination des rickettsies a été négative. Il est vrai que l'infection remontait chez un malade à 1944, chez l'autre à 1947. Les délais de positivité de la réaction étaient donc dépassés.

Nous avons essayé de pratiquer la réaction de fixation du complément. Dans l'impossibilité de nous procurer du virus boutonneux, nous avons dû utiliser l'antigène historique. Les deux réactions ont été négatives, contrairement à ce qui se serait sans doute passé si nous avions pu avoir du virus boutonneux. Ce qui confirme les expériences de BRISOU qui, estimant spécifique la réaction, a montré dans des expériences concluantes, que seul le virus boutonneux donne des résultats dans ces cas.

PROPHYLAXIE
DE LA FIÈVRE BOUTONNEUSE

Ce sont les Américains qui, les premiers, se sont fortement intéressés à la prophylaxie du typhus des broussailles, lors de leurs opérations dans le Pacifique. Etant donné sa proche parenté avec la fièvre boutonneuse ainsi que celle de l'agent vecteur, un acarien, de la même espèce que la tique, il serait souhaitable d'appliquer leurs méthodes à la prophylaxie de la fièvre boutonneuse.

BUSHLAND, en 1946, employa d'abord le phthalate de diméthyle en émulsion à 5 % dans une solution de savon à 2 %. Le traitement des vêtements se fait dans un tambour rotatif. L'effet toxique étant apprécié d'après la disparition des mouvements chez l'acarien déposé sur le tissu. L'émulsion de phthalate à 5 % tue tous les insectes, et l'effet persiste cinq semaines.

On constata ensuite que l'imprégnation des vêtements ne résistait pas suffisamment au lavage à l'eau froide. BUSHLAND étudia alors treize autres insecticides, toujours en imprégnant des morceaux d'étoffe et en appréciant leur toxicité d'après la paralysie provoquée chez les acariens. Tous étaient toxiques. Les plus résistants furent employés dans des expériences sur le terrain. Des vêtements et uniformes étaient imprégnés de quantités connues d'insecticide, puis portés par des soldats qui passaient cinq heures dans une région de broussailles infestées. On comptait les piqûres sur les témoins et sur les hommes portant les uniformes traités. La protection était exprimée en pourcentage de la diminution du nombre des piqûres par sujet.

Le benzoate de benzyl et le phthalate de dibutyle furent les deux meilleurs. Une imprégnation au taux de 55 à 60 grammes par vêtement assure pour le benzoate de benzyle une protection complète après deux lavages. Le phthalate de dibutyle a donné quelques échecs avant lavage, mais après deux lavages, la protection est encore de 99 %. Dans les lavages ultérieurs, il est plus résistant que le benzoate de benzyle, assurant une protection de 96 % après sept lavages.

Les mesures de prophylaxie individuelle restent toujours les mêmes et en réalité les seules appliquées pour le moment. Il faudra éviter les piqûres de la tique. Comme les chiens en sont couverts, s'efforcer de les en débarrasser par les insecticides du commerce. Les chenils seront lavés au crésyl.

Il est à souhaiter que les gens travaillant dans les forêts où pullulent les tiques, puissent bientôt employer les phthalates et le benzoate de benzyl, qui ont donné de si bons résultats dans les troupes américaines.

CONCLUSIONS

I. — C'est en 1935 que la fièvre boutonneuse méditerranéenne a été signalée pour la première fois à La Teste. Tous les ans, depuis cette époque, on en trouve en moyenne une quinzaine de cas.

Elle se présente sous la forme d'une maladie infectieuse, caractérisée cliniquement par une température élevée et une éruption papulo-nodulaire généralisée. L'état général n'est pas profondément atteint : on ne peut parler de tuphos.

La tache noire, présente dans plus de la moitié des cas, signe la maladie. D'une grande valeur est également, quoique très rare, la conjonctivite unilatérale qui précède l'éruption de quelques jours et qui est une porte d'entrée du virus.

II. — La fièvre boutonneuse existe donc à La Teste. Il s'agit de véritables cas autochtones, dus à une diffusion de la maladie qui a dû être apportée par les mouvements de personnel de la base aérienne de Cazaux, entre la Méditerranée et notre région.

III. — Le rôle du *Rhipicephalus sanguineus* est important, celui de sa larve et des puces du lapin également. On peut également incriminer les puces du rat.

IV. — Le chien est un réservoir de virus important. Mais les rongeurs de la forêt : rats, écureuils et lapins sauvages doivent entrer en ligne de compte. Le rôle du lapin sauvage a été démontré.

V. — Le diagnostic biologique peut être fait par :

— La réaction de WEIL-FÉLIX, réaction de présomption et non de certitude ;

— L'agglutination des rickettsies : apparaissant au 10e jour et ne persistant que jusqu'au 130e jour ;

— La fixation du complément : positive dès le 3e jour, et persistant plusieurs années. Elle est spécifique et permet le diagnostic des formes inapparentes.

VI. — Ces épreuves ont été faites à La Teste sur 6 cas, et ont confirmé l'existence de la fièvre boutonneuse.

VII. — Au point de vue prophylactique, il sera intéressant d'utiliser le phthalate de dibutyle et le benzoate de benzyl, aux propriétés insecticides intéressantes et susceptibles, un jour, de faire disparaître le foyer d'endémie à La Teste-de-Buch.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

Vu :
pour le Doyen : l'Assesseur,
L. CHELLE.

Vu :
Le Président du Jury,
R. DUPÉRIÉ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER.
Bordeaux, le 18 Juillet 1949.

Le Recteur,
A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

AUDIBERT et BATTAGLINI. — « Fièvre exanthématique à début blépharo-conjonctival » (*Marseille Médical*, 25 nov. 1930).

BÉNARD et KERBRAT. — « La fièvre boutonneuse méditerranéenne » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, t. LXIII, p. 29-32, 1947).

BENHAMOU. — « Présence de *Rickettsia conori* dans la moelle osseuse d'un malade atteint de fièvre boutonneuse méditerranéenne » (*C. R. Soc. Biol.*, t. CXXXIX, août 1945, p. 688).

BETTINARDI. — « Mediterranean exanthematic fever » (*Pedatria*, t. L, p. 343-352, sept. 1942).

BLANC et CAMINOPETROS. — « Le virus de la fièvre boutonneuse est héréditaire chez la tique. Recherches expérimentales sur la sensibilité au virus de la fièvre exanthématique des animaux domestiques porteurs de *Rhipicephalus sanguineus* » (*C. R. Ac. Sc.*, t. 192, n° 35 ; t. 193, n^{os} 4 et 8, 1935).

— « Le virus de la fièvre boutonneuse provenant du sang de malades ou de l'organisme de la tique est filtrable » (*C. R. Ac. Sc.*, t. 192, p. 1504, juin 1931).

— « Recherches sur la fièvre boutonneuse » (*Archives Inst. Pasteur Tunis*, t. XX, n° 4, mars 1932).

BOINET et PIERI. — « La fièvre boutonneuse du littoral méditerranéen » (*J. Méd. Fr.*, janvier 1929, p. 15).

BONIS. — « Sur un cas de fièvre boutonneuse à Arcachon » (*Presse Médicale*, 12 mars 1949, p. 231).

BOUDIN et RAMBERT. — « Un cas nouveau observé à Paris » (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 13 novembre 1936).

BOUSQUET. — « Trois cas de fièvre exanthématique observés dans la banlieue marseillaise. Rôle étiologique de la piqûre des tiques » (*Marseille Médical*, n° 36, 25 décembre 1929).

BRISOU. — « Diagnostic du typhus exanthématique par la réaction de fixation du complément » (*Bull. Soc. Path. exot.*, n^{os} 3-4, p. 72, 1947).

— « Réaction de fixation du complément et typhus » (*Cahiers Médicaux de l'Union Française*, n° 11, juin 1947, p. 439-446).

BRISOU et AUTHEMAN. — « Diagnostic du typhus par la réaction de fixation du complément. Etude de divers antigènes » (*Bull. Soc. Path. exot.*, t. 41, nos 3-4, 1946).

BRUMPT. — « Longévité du virus de la fièvre boutonneuse chez la tique » (*C. R. Soc. Biol.*, t. 110, p. 1199, 1932).

— « Le *Rhipicephalus sanguineus* » (*Précis de Parasitologie*, t. II, p. 1176, Masson, édit., Paris, 1936).

BUSHLAND. — « Test against chiggers in New-Guinea, to develop a practical field method for impregnating uniforms with dimethylphthalate for scrub typhus prevention » (*Am. J. Hyg.*, t. 43, 1946, p. 219-229).

— « New-Guinea field tests of uniforms impregnated with insecticides to develop laundry-resistant clothings treatments for preventing scrub-typhus » (*Am. J. Hyg.*, t. 43, 1946, p. 230-247).

CAMINOPETROS, CONTOS, PHELOUSKI et PAGONIS. — « Action curative dans la fièvre boutonneuse d'un sérum expérimental de cheval préparé » (*Soc. Path. exot.*, 9 janvier 1935).

CAMPAN. — *La fièvre boutonneuse à Toulouse* (thèse, Toulouse, 1938).

CARPENTIER et COLAS-BELCOUR. — « Présence de *Rhipicephalus sanguineus* Latr. sur les chiens de la région parisienne » (*Bull. Acad. Vétér. France*, t. VIII, 1935, p. 405).

CAVARA. — « Ocular manifestations in Mediterranean exanthematic fever case with initial conjunctival lesion » (*Bull. d'Occul.*, t. 21, p. 621-635, sept.-oct. 1942).

CHARTERS. — « Tick-typhus in Abyssinia » (*Trans. Roy. Soc. trop. Med. and Hyg.*, t. 39, n° 4, février 1946, p. 335-342).

CLÉMENT. — « La fièvre boutonneuse méditerranéenne » (*Presse Médicale*, juin 1941, p. 707).

DEUMIE. — « Trois cas toulousains de fièvre exanthématique » (*Soc. de Méd., Chir. et Pharm. de Toulouse*, séance du 17 janvier 1934).

DUNAN. — « Les manifestations de la fièvre exanthématique dans la région méditerranéenne » (*J. Méd. Fr.*, janvier 1929, p. 37).

DURAND et CONSEIL. — « Transmission de la fièvre exanthématique par la tique du chien » (*Acad. Sc.*, t. 190, 1930, p. 1244).

DURAND. — « La réaction de Weil-Félix dans la fièvre boutonneuse » (*Archives Inst. Pasteur Tunis*, t. XX, fasc. 4, mars 1932).

ESCHBACH (de Bourges). — « Fièvre exanthématique méditerranéenne » (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance du 24 novembre 1933 ; *Bull. et Mém.*, n° 30, 4 décembre 1933, p. 1406).

GIMBERT, ANDREOLI, HOUSSIAUX et FOUREST. — « Fièvre boutonneuse grave à début conjonctival » (*La Clinique*, n° 229, juillet 1934).

GREENBERG, PELLITERI et GELLISON. — « Rickettsialpox, epidemiology » (*Am. J. Pub. Health*, t. 37, p. 860-868, juillet 1947).

GIROUD. — « Les anticorps des infections exanthématiques et le test de séro-protection cutanée locale » (*Bull. Soc. Path. exot.*).

— « Essais de mise en évidence des anticorps du typhus exanthématique par un test cutané » (*C. R. Soc. Biol.*, 5 février 1938, t. 127, p. 397).

— « Réactions d'immunité locale provoquée par des inoculations répétées de rickettsies » (*Bull. Soc. Path. exot.*, 8 mars 1939, t. 32, p. 251).

— « Réactions d'hypersensibilité cutanée à l'antigène tué, test clinique de l'immunité chez les anciens typhiques et les sujets vaccinés » (*Bull. Soc. Path. exot.*, mai-juin 1943, t. 36, p. 134, n° 5-6).

GIROUD (P.) et GIROUD (M.-L.). — « Agglutination des rickettsies, test de séro-protection et d'hypersensibilité » (*Bull. Soc. Path. exot.*, mars-avril 1944, t. 37, n° 3-4, p. 84).

GIROUD et CIACCO. — « Valeur de divers extraits pulmonaires de lapins infectés de *Rickettsia Prowazecki* jugée par l'agglutination des rickettsies » (*Bull. Soc. Path. exot.*, séance du 9 juillet 1947).

GIROUD et JADIN. — « Diagnostic différentiel des typhus par l'agglutination des rickettsies » (*Bull. Soc. Path. exot.*, séance du 12 février 1947).

GIROUD et JUDE. — « Au sujet de la réaction de fixation du complément. Pouvoir antigène des constituants d'un vaccin antityphique. Résultats chez les vaccinés et les convalescents » (*Bull. Soc. Path. exot.*, séance du 12 juin 1946, n° 5-6, p. 142).

GIROUD et MARTIN. — « Présence de rickettsies chez un *Tombicula* de la faune française et absence de pouvoir pathogène apparent de celles-ci sur les animaux inoculés » (*Bull. Soc. Path. exot.*, 14 novembre 1945).

GIROUD et PANTHIER. — « Les rickettsies des fièvres exanthématiques et leurs formes d'évolution » (*C. R. Acad. Sc.*, 7 juillet 1941, t. 213, p. 45).

GIROUD et PLOTZ. — « Culture des rickettsies de la fièvre boutonneuse » (*C. R. Soc. Biol.*, 27 juin 1936, t. 122, p. 864).

GIROUD et SUREAU. — « Comportement du lapin vis-à-vis de doses massives de virus typhique historique inoculés par diverses voies. Etude de la courbe des agglutinines anti-rickettsies dans le sang » (*Bull. Soc. Path. exot.*, juillet-août 1944, t. 37, p. 200 ; séance du 8 décembre 1943).

HAMART. — « Une maladie qui se répand : la fièvre boutonneuse méditerranéenne » (*Concours Médical*, n° 33, 14 août 1948, p. 1633).

JAYLE et MASTIER. — « Symptômes et complications de la fièvre boutonneuse » (*Presse Médicale*, 8 juin 1935).

JOYEUX. — « La fièvre exanthématique boutonneuse » (*Précis de médecine coloniale*, Masson, édit., Paris, 1944, p. 574-581).

JOYEUX et PIERI. — « Le lapin, réservoir de virus » (*Ac. Sciences*, 27 juin 1932).

— « Les animaux réservoirs de virus » (*Cong. Hyg. intern.*, Marseille, 24 septembre 1932, Baillères, édit.).

KOHLS. — « Rickettsial diseases vector » (*Ann. Int. Med.*, t. 26, 713-719, may 1947).

LACASSIE. — « Trois cas de fièvre boutonneuse autochtones sur les bords du Bassin d'Arcachon » (*Presse Médicale*, n° 93, 20 nov. 1935, p. 1870).

LAVALLÉE. — *Contribution à l'étude de la fièvre boutonneuse et des pseudo-typhus* (thèse, Alger, 1935-1936).

LE CHUITON. — « Les fièvres exanthématiques. Etude épidémiologique » (*Revue Colon. de Méd. Chir.*, n° 69, 15 mars 1935).

LE GAC et BORJEIX. — « Premier cas de fièvre boutonneuse au Togo » (*Bull. Soc. Path. exot.*, t. 38, 1945, p. 247).

MANDOUL. — « Rôle des tiques dans la transmission de maladies variées » (*Journ. Méd. Bordeaux*, n° 27, 20 oct. 1934, p. 735).

MARC. — « Existe-t-il une troisième porte d'entrée de la fièvre exanthématique du littoral méditerranéen? Hypothèse de l'inoculation du virus par la muqueuse pituitaire » (*Arch. Soc. Méd. Montpellier et du Languedoc méditerranéen*, janvier-février 1937).

MASSA. — « Fièvre exanthématique occasionnée par des tiques à Mogadisque » (*Giornale di Medicina Militare*, septembre 1936, n° 9).

NEUMANN. — « Le *Rhipicephalus sanguineus* » (*Mém. Soc. Zool. France*, t. 14, p. 269, 1901).

— « Répartition géographique » (*Mém. Soc. Zool. France*, t. 14, p. 351, 1901).

— « Répartition d'après les hôtes » (*Mém. Soc. Zool. France*, t. 14, p. 362, 1901).

NUTTAL. — « Observations on the biologic of Ixodidœ » (*Parasitology*, Cambridge, 1913, VI, p. 68).

— « Le rôle pathogène des tiques » (*Bruxelles Médical*, n° 10, 12 oct. 1930, p. 1359).

OLMER. — « La fièvre exanthématique » (*Marseille Médical*, 25 janvier 1930, p. 144).

— « La réaction de Weil-Félix dans la fièvre exanthématique (*Paris Médical*, 11 février 1928).

— « Virus boutonneux et fièvres exanthématiques » (*Marseille Médical*, n° 19-20, 5-15 juillet 1938, p. 9).

PAVIOT, PLAUCHU et DAUVERGNE. — « Un cas de dothiendermie » (*Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 15 juin 1937).

PIERI. — « Histoire de la fièvre boutonneuse » (*Marseille Médical*, septembre 1938).

— « Sérologie de la fièvre exanthématique » (*Provence Médicale*, 15 juillet 1932).

PLOTZ, REAGAN et WERTMANN. — « Differentiation between la fièvre boutonneuse and Rocky Mountains spotted fever by means of complement fixation » (*Proc. Soc. exp. biol.*, t. 55, mars 1944, p. 173).

RAYBAUD. — « Tache noire et fièvre boutonneuse » (*Soc. Path. exot.*, 13 octobre 1937).

RENAUD. — « Un cas parisien de fièvre boutonneuse méditerranéenne » (*Sem. Hôp.*, n° 59, 6 août 1948, p. 1926).

RICHE. — *La fièvre boutonneuse. A propos de quelques cas observés dans la région lyonnaise* (thèse, Lyon, 1937).

SCAFFIDI, GRASSI et BERTAZZI. — « Clinical and biologic study of virus of Mediterranean exanthematous fever » (*Giorn. di Clinica Med.*, fasc. 7-12, t. 26, p. 61-72, 1945).

VIOLLE. — « Contribution à l'étude des virus exanthématiques bénins » (*Ac. Sc.*, 12 janvier 1938).

WESTPHAL, VON GONTARD, BISTER et WINKLER. — « Die immunchemische Beziehng von « Bacterium proteus » X 19, zu den Erregern » (*Zeitsch. Naturforsch.*, 1947, t. 26, p. 25-29).

Impr. R. SAMIE, 21-23, rue Teulère - Bordeaux - Dépôt légal N° 15.247, 3me trim.